

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N° 118

Tromboembolismo venoso y embarazo

Dra. Valeria Véliz Valle

Dr. Daniel Martín, Dr. Juan Guillermo Rodríguez, Dra. Daniela Cisternas

Becada Ginecología y Obstetricia

Universidad de Chile

Introducción

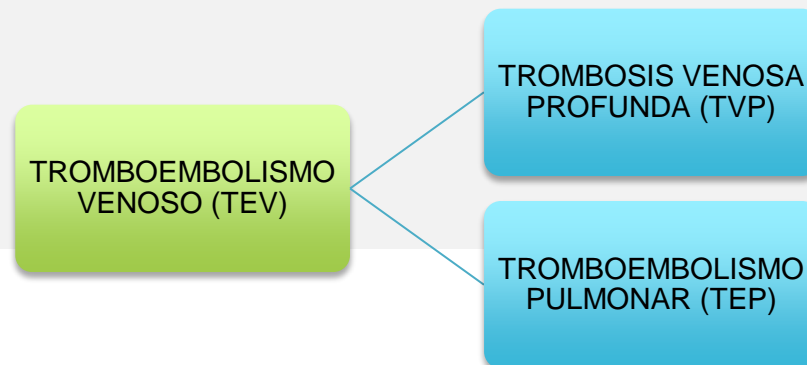


- El embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien establecidos de tromboembolismo venoso (TEV), que ocurre con una prevalencia de 1 en 1600.
- La superposición con los síntomas del embarazo puede afectar la sospecha clínica, lo que dificulta el diagnóstico de TEV.
- TEP es la séptima causa principal de mortalidad materna, responsable del 9%. Por lo tanto, la detección de TVP durante el embarazo es fundamental para prevenir las muertes por TEP.



Definición

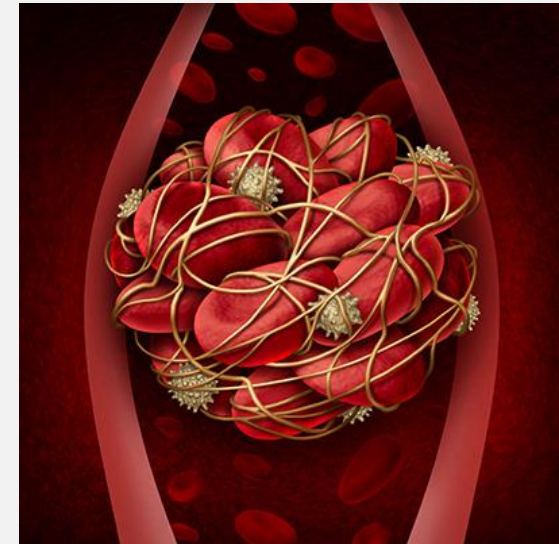
- Proceso de formación o presencia de un coágulo que afecta la circulación sanguínea, tanto arterial como venosa.
- Los cambios en el sistema de coagulación inician al momento de la concepción y concluyen alrededor de 8 semanas después del parto.



Epidemiología



- Prevalencia general de TEV en el embarazo es baja
 - En EEUU: 1 de cada 500 a 2000 embarazos (incidencia absoluta; 0.025 a 0.1 por ciento)
 - La TVP fue tres veces más común que el TEP
 - Europa: 0.71 por 1000 partos
 - El TEP es más frecuente en el puerperio
- TEP es la 7ª causa principal de mortalidad materna y representa el 9% de éstas.
- 1 en 100.000 partos es fatal



Epidemiología



- La mortalidad relacionada con el embarazo tiene la mayor disparidad racial entre los indicadores de salud maternoinfantil
 - Las mujeres negras: tasa de mortalidad relacionada con el embarazo de 3 a 4 veces mayor que las mujeres blancas.
 - Las muertes por TEV son más altas en las mujeres negras
 - Las mujeres negras tienen un mayor riesgo de TEV.
- Dos estudios sugieren que la incidencia de TEV parece estar disminuyendo en las últimas tres décadas, en gran parte debido a una disminución en la incidencia de TEV en el período posparto¹
 - Aumento general en el uso de trombopprofilaxis en el período posparto.
- Por el contrario, otro estudio informa un aumento del 14% en las hospitalizaciones por embarazo asociadas a TEV entre 1994 y 2009, con un aumento concomitante en condiciones comórbidas como la obesidad y la hipertensión entre las personas admitidas por TEV.²

Pregnancy-related mortality surveillance. United States, 1991-1999. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ MMWR Surveill Summ. 2003;52(2):1.

Epidemiological observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56,022 women. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ Int J Gynaecol Obstet. 1983;21(4):327. ¹

Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd Ann Intern Med. 2005;143(10):697. ¹

Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC Am J Obstet Gynecol. 2013;209(5):433.e1. Epub 2013 Jun 26²

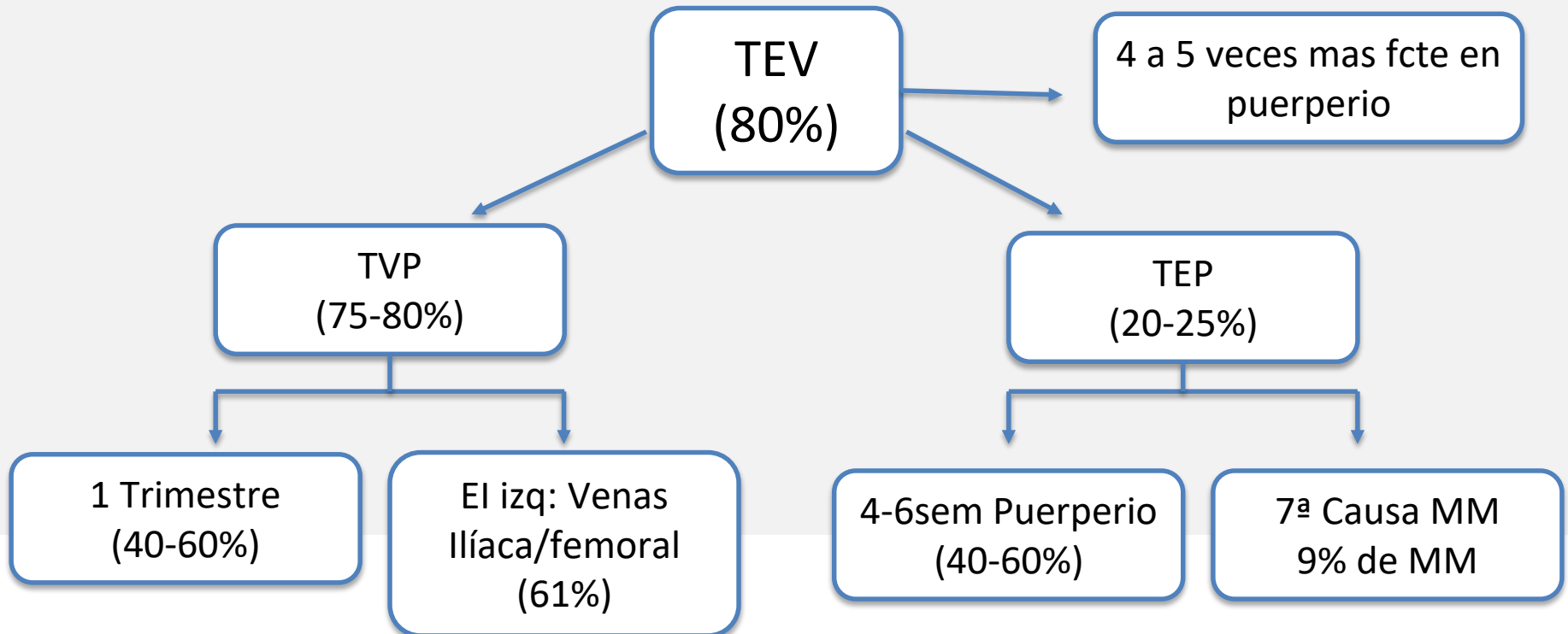
Epidemiología: Chile



- Mortalidad materna estable durante los últimos 15 años:
17,8/100.000 RNV
- 2000-09: Enfermedad tromboembólica fue la 4ª causa de muerte materna
 - MM: 0,9/100.000 RNV
 - 24 casos (5%)

Relevancia clínica

- Embarazo aumenta de 4 a 50 veces el riesgo de TEV y de 2 a 4 veces el riesgo de tromboembolismo arterial.



Factores de riesgo

EMBARAZO

- Embarazo múltiple
- Várices/TVP previa
- Trombofilias
- ITU
- Diabetes
- Hospitalización por razones no obstétricas (>3 días)
- IMC ≥ 30 kg/m²
- Edad materna >35 años

PUERPERIO

- Parto por cesárea
- Comorbilidades médicas
- IMC ≥ 25 kg/m²
- Parto prematuro <36 semanas
- Hemorragia obstétrica
- Muerte fetal
- Edad materna >35 años
- Tabaco
- Preeclampsia o Eclampsia
- Infección posparto

Factores de riesgo en embarazo

FR	OR embarazo	OR puerperio
Cesárea electiva		1,3-2,2
Cesárea urgencia		4,0
Cesárea+endometritis		6,2
Inmovilidad	7,7	10,8
Inmovilidad + IMC \geq 25	62,3	40,1
PE	0,5	3,1
PE+RCIU	1,0	5,8
Hemorragia anteparto	1,34	1,54
Embarazo múltiple	2,7	0,6
Hemorragia parto y puerperio inmediato \geq 1000 ml:		
PV		4,1
Cesárea	12,0	

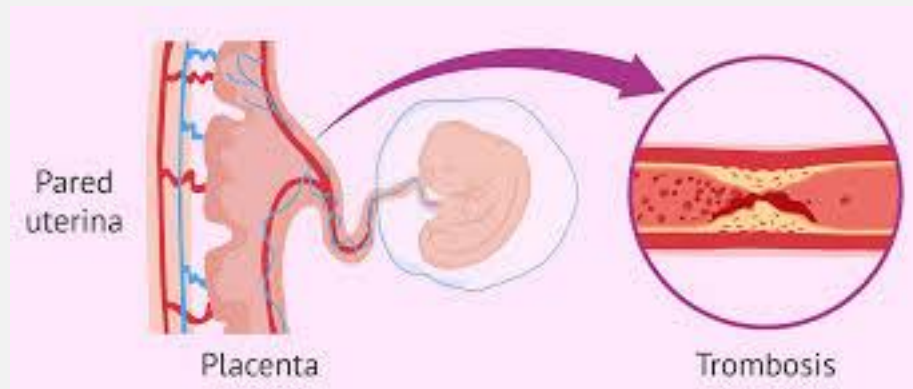
Factores de riesgo no relacionados al embarazo



FR	OR en embarazo	OR en puerperio
TVP previa	24,8	
Obesidad	9,7	2,8
>35 años	1,5	1,9
Paridad >3	1,0	1,9
Antecedente familiar TVP/TEP	2,0	
Trombofilias hereditarias		
Factor V de Leyden	4-17%	1-10%
Protrombina	2-17%	1,9%
Actividad Antitrombina III <60%	3-40%	11-28%
Actividad Proteína C activada <50%	0,1-22%	3%
Síndrome antifosfolípidos	5,1-15,8	

Trombofilias

- Se ha planteado la hipótesis de que las trombofilias hereditarias pueden causar trombosis en la interfase materno-placentaria que resulta en complicaciones como aborto espontáneo, RCIU, PE, DPPNI y muerte fetal.



- Estudios limitados por baja prevalencia de estas condiciones, y por el efecto confundente de otras causas hereditarias no detectables y de condiciones propias del embarazo que no pueden aislarse.
- La revisión reciente de la literatura sugiere sin embargo, que el **SAF** es la única que puede asociarse a efectos adversos en el embarazo y las guías existentes recomiendan profilaxis en estos casos.

Fisiopatología

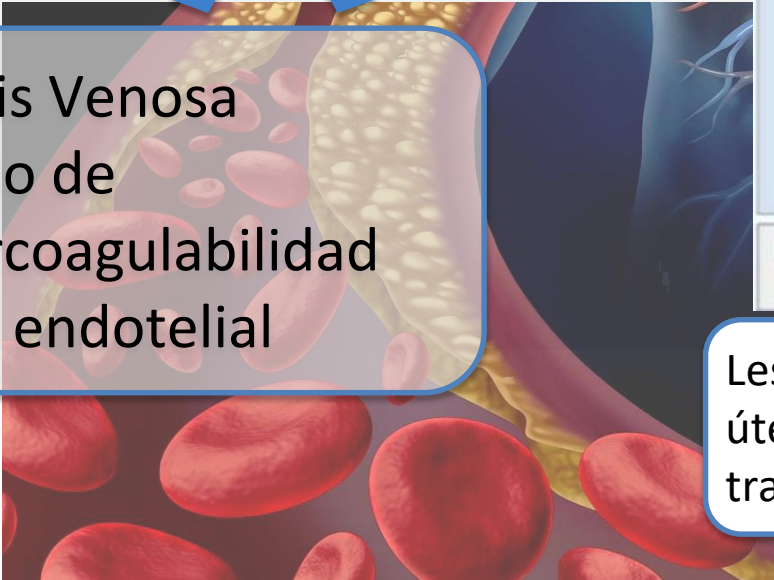


Vasodilatación venosa, mediada por hormonas
 Compresión por útero grávido
 → Disminución de la velocidad de flujo



- Estasis Venosa
- Estado de Hipercoagulabilidad
- Daño endotelial

Lesión vascular y cambios en la superficie útero-placentaria en las venas de la pelvis en trabajo de parto vaginal o cesárea



Presentación Clínica



TVP

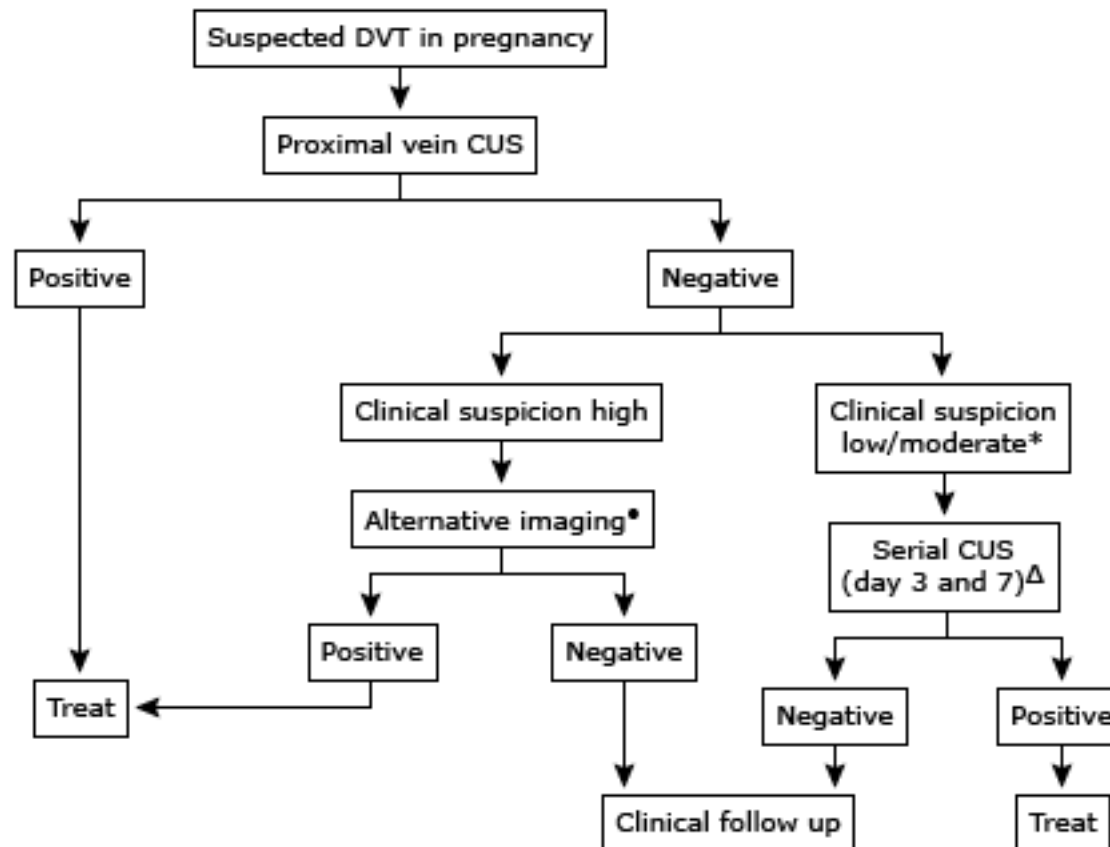
TEP

- Habitualmente proximal
- Dolor difuso unilateral
- Inflamación: eritema, calor, dolor
- Vena ilíaca: aumento volumen pierna, zona baja abdomen, glúteos o dolor lumbar

- Disnea súbita
- Dolor pleurítico, hemoptisis
- Taquipnea
- Crépitos
- Taquicardia
- Compromiso de conciencia

Diagnóstico

Algoritmo de diagnóstico para sospecha de trombosis venosa profunda en el embarazo

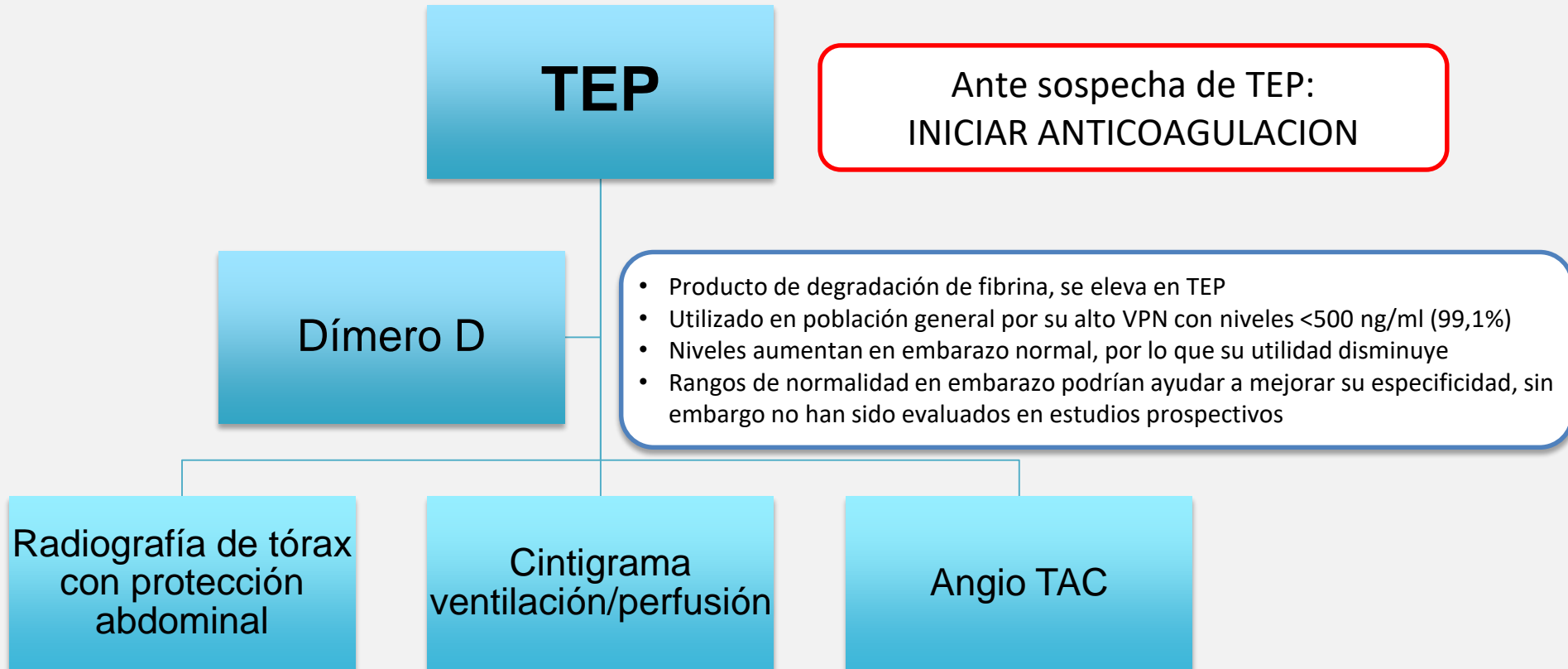


Diagnóstico: LEFt



- Este acrónimo de predicción clínica se desarrolló por el razonamiento de que la TVP en el embarazo es predominantemente unilateral e izquierda.
- Posee tres variables objetivas altamente predictivas :
 1. Síntomas clínicos en pierna izquierda (L para la izquierda)
 2. Diferencia del diámetro de la pantorrilla $\geq 2\text{cm}$ (E para edema)
 3. Presentación clínica en el primer trimestre (Ft. de primer trimestre)
- Un estudio transversal evaluó la utilidad de este acrónimo como predictor clínico de TVP sospechada por primera vez en 194 mujeres embarazadas:
 - Al menos una de estas variables estuvo presente en todas las mujeres con TVP (8,8%).
 - Entre las pacientes que se presentaron con ninguna, una, o dos a tres de estas variables, la TVP fue diagnosticada en 0, 16 y 58%, respectivamente.
- Este acrónimo como predictor clínico fue validado en una cohorte independiente de 157 embarazadas con sospecha de TVP. En esta población, mostró un excelente VPN (identificó al 100% de pacientes sin TVP).

Diagnóstico



Diagnóstico

Table 1 Estimated fetal radiation and maternal doses associated with radiological investigations used for diagnosis of pulmonary embolism^{63–65}

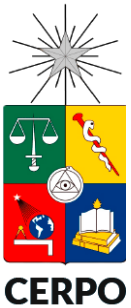
Radiological procedure	Fetal dose (mSv)	Maternal dose (mSv)
Chest X-ray	0.001–0.01	<0.01
Ventilation scan ^{99m} Tc	0.01–0.1	0.5
Perfusion scan ^{99m} Tc	0.1–0.6	0.6–1.0
Single slice CTPA	0.03–0.06	1.6–4.0
Multislice CTPA	0.003–0.1	2–6
Pulmonary angiography	>0.5	5–30

CTPA, CT-pulmonary angiography.

CERPO

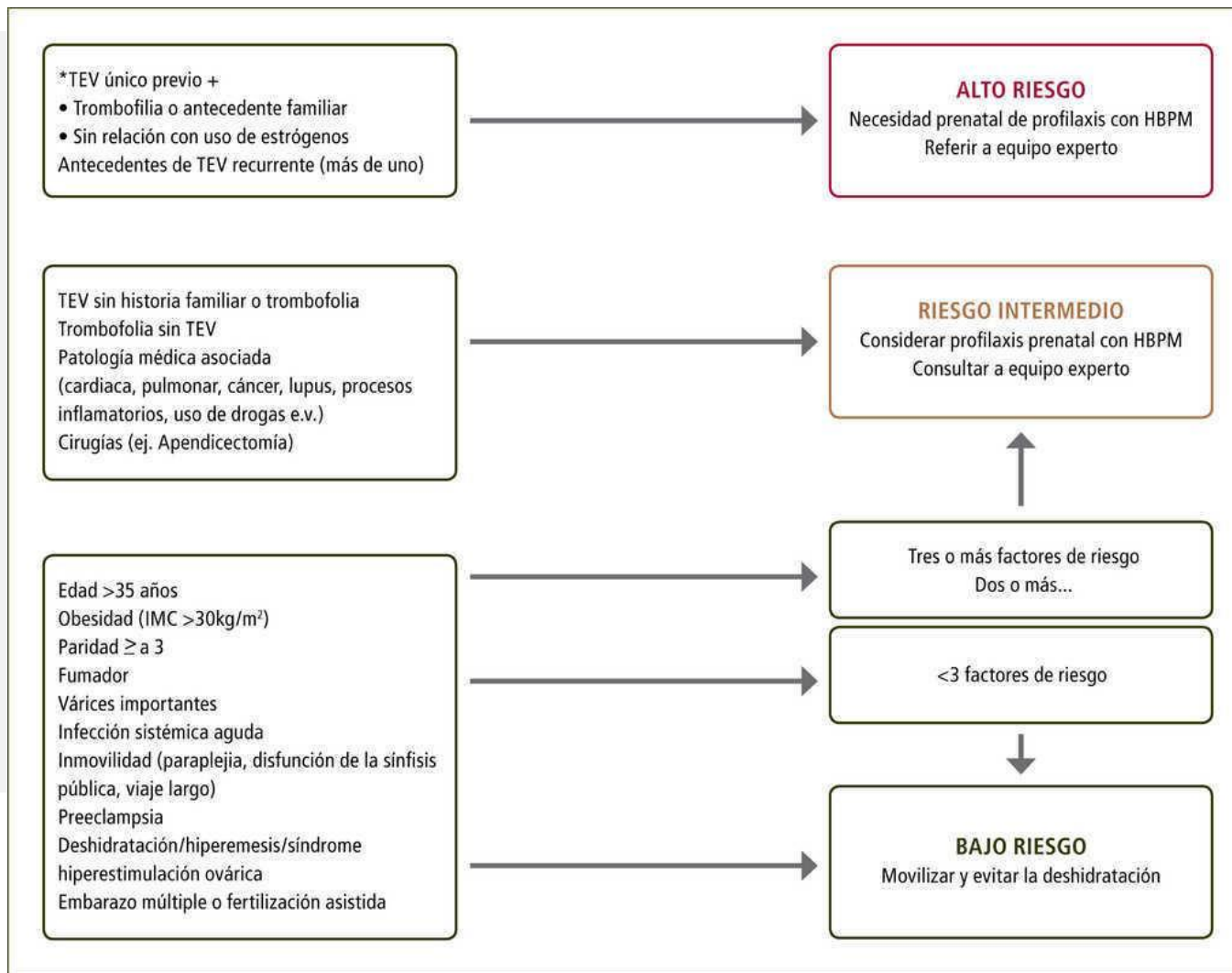
Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

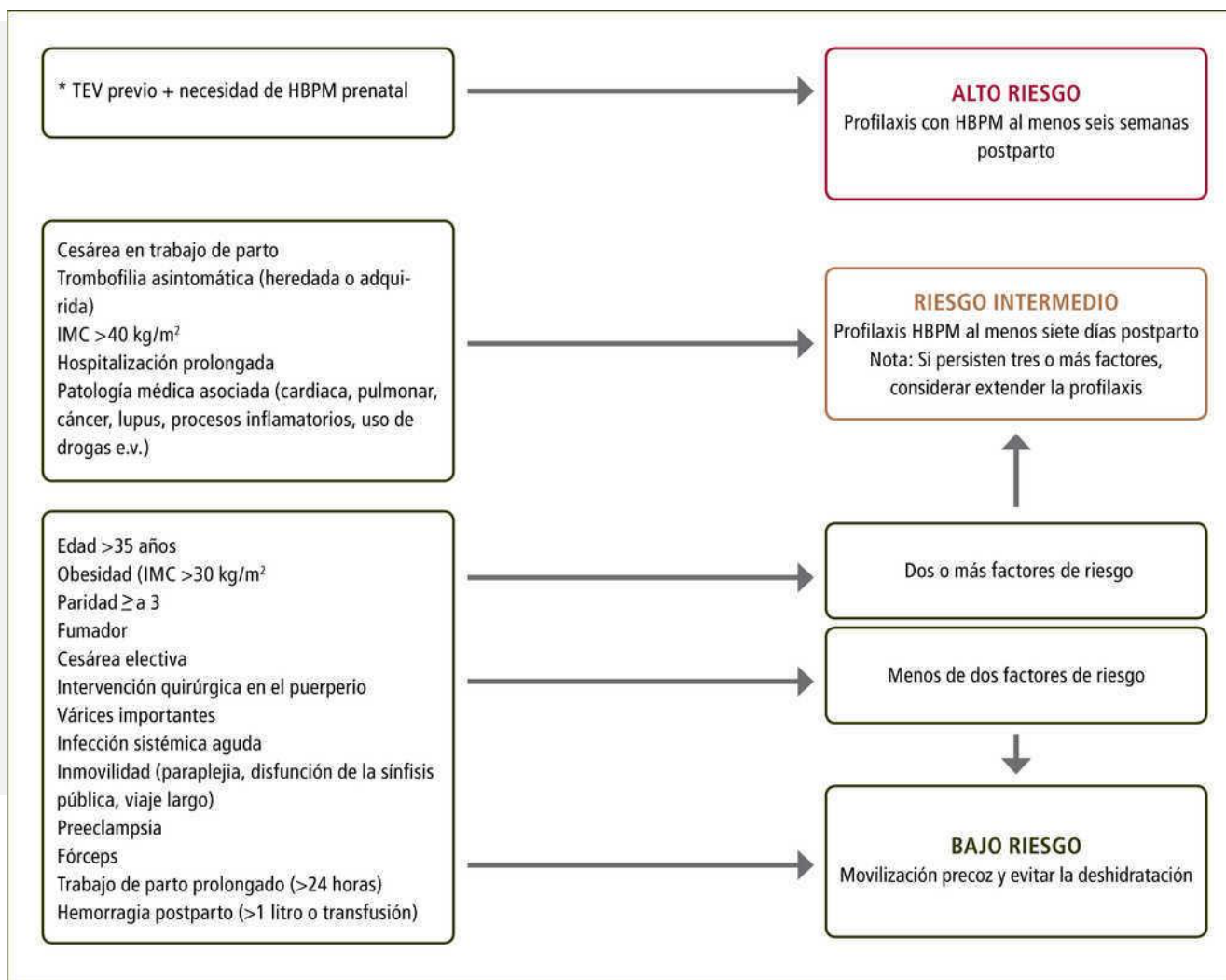


Evaluación de Riesgo y Profilaxis

Evaluación de riesgo prenatal



Evaluación de riesgo postnatal



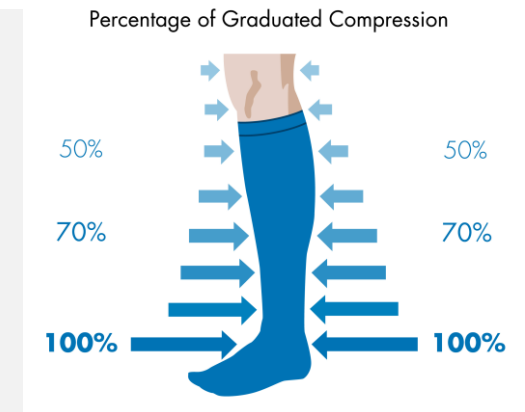
Evaluación de riesgo pre y posnatal

	Prevalencia en población general (%)	Riesgo de tev por embarazo (sin historia) (%)	Riesgo de tev por embarazo (antecedente tev previo) (%)	Porcentaje del total de tev
Factor V Leiden heterocigoto	1–15	0.5–1.2	10	40
Factor V Leiden homocigoto	<1	4	17	2
Protrombina gen heterocigoto	2–5	<0.5	>10	17
Protrombina gen homocigoto	<1	2–4	>17	0.5
Factor V Leiden/protrombina doble heterocigoto	0.01	4–5	>20	1–3
Actividad Antitrombina III (<60%)	0.02	3–7	40	1
Actividad Proteína C (<50%)	0.2–0.4	0.1–0.8	4–17	14
Antígeno Proteína S libre (<55%)	0.03–0.13	0.1	0–22	3

Trombopprofilaxis mecánica



1. Medias de compresión graduada
2. Compresión neumática intermitente
3. Movilización temprana



Trombopprofilaxis mecánica



- Existe escasa evidencia de su utilidad en embarazadas y puérperas
- Su posible beneficio ha sido extrapolado de estudios en pacientes no embarazadas en período post operatorio
- Considerando aumento de estasia venosa en embarazo y puerperio su uso es razonable y dada ausencia de efectos adversos varias guías internacionales la recomiendan en puerperio inmediato en mujeres con factores de riesgo.



Trombopprofilaxis farmacológica

- Es administrada a una población seleccionada considerada de alto riesgo para desarrollar eventos trombóticos. Los criterios de selección para inicio de profilaxis farmacológica durante el embarazo, se encuentran en los consensos del *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2012 y del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) de 2013
- Warfarina está contraindicada por efectos teratogénicos
- Heparinas no cruzan placenta ni son secretadas en leche materna
- HBPM presenta menor tasa de trombocitopenia inducida por heparina, y osteopenia en su uso a largo plazo vs heparina no fraccionada
- Revisión sistemática reciente (Cochrane 2014, Bain et al) respecto a trombopprofilaxis en embarazo y puerperio concluye que no existe evidencia suficiente para recomendarla.

Dosis de profilaxis



- Recomendación basada en peso de la paciente, lo cual es extrapolado de población no embarazada
- No existen estudios que comparen dosis en embarazo
- Embarazo está asociado a mayor clearance de HBPM, por lo que clásicamente se recomendaba doble dosis para tratamiento
- Estudios recientes demuestran que vida media de enoxaparina aumenta al progresar el embarazo.

Dosis de Profilaxis



Peso (KG)	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina (75U/KG/DÍA)
<50	20 mg diario	2500 unid diarias	3500 unid diarias
50–90	40 mg diario	5000 unid diarias	4500 unid diarias
91–130	60 mg diario*	7500 unid diarias*	7000 unid diarias*
131–170	80 mg diario*	10000 unid diarias*	9000 unid diarias*
>170	0.6 mg/kg/día*	75 unid/kg/día*	75 u/kg/día*
Dosis profiláctica alta (intermedia) para mujeres entre 50–90 kg	40 mg c/12 hrs	5000 unid c/12 hrs	4500 unid c/12 hrs

Efectos adversos



- Sangrado significativo periparto 1,98%
 - 0,43% metrorragia anteparto grave
 - 0,94% metrorragia postparto ≥ 500 ml
 - 0,61% hematoma herida operatoria
- Alergias cutáneas 1,84%
- Trombocitopenia inducida por heparina 0,11% (n=3)
- Osteoporosis sintomática 0,04% (n=1)

Trombopprofilaxis con TEV previo y/o trombofilia



Riesgo	Historia	Profilaxis
Muy alto	<p>TEV previo con tratamiento prolongado con warfarina</p> <p>Déficit antitrombina</p> <p>Síndrome antifosfolípidos con TEV previo</p>	<p>Dosis altas de HBPM antenatal y al menos seis semanas postparto</p> <p>HBPM/warfarina</p> <p>Manejo conjunto con expertos en hemostasia</p>
Alto	<p>TEV previo recurrente o no provocado</p> <p>TEV previo asociado a estrógenos (ACO o embarazo)</p> <p>TEV previo + trombofilia</p> <p>TEV previo + historia familiar de TEV</p> <p>Trombofilia asintomática (defectos combinados, homocigoto FVL)</p>	<p>HBPM profiláctica antenatal seis semanas postparto</p>
Intermedio	<p>TEV único previo asociado con factores de riesgo transitorios no presentes en la actualidad sin trombofilia, historia familiar u otros factores de riesgo</p> <p>Trombofilia asintomática (excepto déficit antitrombina, defectos combinados, homocigoto FVL)</p>	<p>Considerar HBPM antenatal (no rutinariamente) HBPM profiláctica seis semanas postparto</p> <p>Recomendar siete días (o seis semanas si existe historia familiar u otros factores de riesgo) de HBPM postnatal profiláctica</p>

Tratamiento de TVP/TEP



- Antagonistas de Vitamina K (Warfarina)
 - Cruzan barrera placentaria
 - Embriopatía en 5-6% de expuestos entre 6 y 9 semanas de gestación
 - Complicaciones tardías: hemorragia fetal, MFIU (15-40%), defectos del SNC (5-10%)
 - Contraindicado

Tratamiento de TVP/TEP



- Revisión sistemática, Greer et al 2005
 - 15 estudios, tratamiento de 174 embarazadas
 - Enoxaparina (n=105), Dalteparina (n=49), Nadroparina (n=20)
 - Recurrencia en 2 casos (1,15%)
 - No hubo muertes maternas
 - Sangrado significativo (≥ 500 ml) en 3 casos (1,72%)
 - 1 metrorragia puerperio inmediato
 - 2 epistaxis

Tratamiento



Tipo de anticoagulación	Dosis
Profiláctica HBPM*	Enoxaparina, 40 mg SC diaria Dalteparina, 5000 unidades SC diaria Tinzaparina, 4500 unidades SC diaria
Terapéutica HBPM†	Enoxaparina, 1 mg/kg c/12 horas Dalteparina, 200 unidades/kg diaria Tinzaparina, 175 unidades/kg diaria Dalteparina, 100 unidades/kg cada 12 horas
Mini dosis profiláctica UFH	UFH, 5000 unidades SC cada 12 horas
UFH Profiláctica	UFH, 5000–10000 unidades SC cada 12 horas UFH, 5000–7500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre UFH, 7500–10000 unidades SC cada 12 horas en el segundo trimestre UFH, 10000 unidades SC cada 12 horas en el tercer trimestre, a menos que TTPa esté elevado
UFHt Terapéutica	UFH, 10000 unidades o más SC cada 12 horas in dosis ajustadas para lograr TTPa en rango terapéutico (1.5–2.5) 6 horas después de la inyección
Anticoagulación postparto	Profilaxis con HBPM/UFH por 4–6 semanas o antagonistas de vitamina K por 4–6 semanas para lograr INR de 2.3–3.0, con terapia inicial con UFH o HBPM superpuestas hasta tener INR de 2.0 o más por 2 días
Vigilancia	Vigilancia clínica e investigación objetiva de mujeres con síntomas sospechosos de TVP o TEP



Tratamiento

RCOG

Booking or early pregnancy weight	Initial dose of enoxaparin
< 50 kg	40 mg twice daily or 60 mg once daily
50–69 kg	60 mg twice daily or 90 mg once daily
70–89 kg	80 mg twice daily or 120 mg once daily
90–109 kg	100 mg twice daily or 150 mg once daily
110–125 kg	120 mg twice daily or 180 mg once daily
> 125 kg	Discuss with haematologist

ACOG

Management Type	Dosage
Prophylactic LMWH*	Enoxaparin, 40 mg SC once daily Dalteparin, 5,000 units SC once daily Tinzaparin, 4,500 units SC once daily
Therapeutic LMWH† (Also referred to as weight-adjusted, full-treatment dose)	Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours Dalteparin, 200 units/kg once daily Tinzaparin, 175 units/kg once daily Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours

SOGC

	Prophylactic dose	Intermediate dose	Therapeutic dose
UH	5000 U SC twice daily Obesity: 7500 U SC twice daily	10 000 U SC twice daily	IV: 80 U/kg bolus (max 5000 U) followed by 18 U/kg and adjusted according to local nomogram SC: 150 to 200 U/kg twice daily A lower dose should be considered in women weighing less than 50 kg ¹⁷⁵ Target aPTT 1.5 to 2.5 × baseline
Dalteparin	5000 U SC daily or twice daily > 20 weeks Obesity: 7500 U SC daily	100 U/kg SC daily or 5000 U SC twice daily	200 U/kg daily or 100 U/kg SC twice daily
Enoxaparin	40 mg SC daily or 30 mg SC twice daily Obesity: 60 mg SC daily	40 mg SC twice daily	1 mg/kg SC twice daily or 1.5 mg/kg SC daily

Duración de tratamiento



- La duración óptima de la anticoagulación es desconocida y debe ser individualizada caso a caso.
- Sin embargo, si uno extrapola datos de la población general, así como la experiencia clínica, la duración total de la terapia anticoagulante (período prenatal más el período de postparto) debe ser por lo menos de tres a seis meses para las mujeres que hayan tenido factores de riesgo transitorios de trombosis (por ejemplo, el embarazo o cesárea).
- La terapia anticoagulante generalmente se prolonga durante al menos seis semanas después del parto

Conclusiones



- La enfermedad tromboembólica es relativamente frecuente en la población obstétrica, con una significativa morbilidad materna, por lo que el objetivo fundamental está en identificar a las pacientes de riesgo e indicar trombopprofilaxis durante el embarazo y puerperio, siendo este último el momento de mayor riesgo de ocurrencia.
- De ocurrir el evento tromboembólico, tanto la sospecha como el diagnóstico precoz basado en elementos clínicos, de laboratorio e imagenológico, es de suma relevancia ya que esto unido a la anticoagulación terapéutica son los pilares esenciales para disminuir la morbilidad materna.
- Las características clínicas de la TVP en el embarazo se superponen con muchas de las características del embarazo normal. Por lo tanto, distinguir las características asociadas con los cambios hemodinámicos del embarazo de la TVP clínicamente importante puede ser difícil.
- Ensayos controlados randomizados analizados por *Cochrane* que comparan diferentes combinaciones de warfarina, HNF, HBPM y placebo en embarazadas, no han evidenciado la superioridad de un esquema en particular para el tratamiento de la TVP durante el embarazo, por lo que se necesitan estudios adicionales.
- El Tromboembolismo Venoso es una de las posibles emergencias obstétricas con las que podemos vernos enfrentados, por lo tanto, resulta esencial el conocimiento de la fisiología, fisiopatología de la hemostasia y de la trombosis en el embarazo. Ello permitirá detectar a las pacientes de mayor riesgo y realizar un diagnóstico temprano, así como un apropiado tratamiento, esencial para reducir la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal.