

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna en los países desarrollados. La incidencia oscila entre los 0.5-3/1000 embarazos. La TVP ocurre con la misma frecuencia en los tres trimestres del embarazo y postparto. En cambio, el TEP es más frecuente en el postparto.

Más de la mitad de las mujeres que padecen un accidente trombótico durante el embarazo presentan alguna causa congénita o adquirida de trombofilia. **Las mujeres con antecedente previo de tromboembolismo tienen un riesgo de recurrencia del 7-12% durante el embarazo. Con el tratamiento con heparina, el riesgo de recurrencia disminuye a 1-1.5%.**

Aparte de los cambios fisiológicos predisponentes pueden existir una serie de factores de riesgo, ya sean preexistentes o de nueva aparición durante el embarazo, que incrementan de forma significativa el riesgo de ETE (Tabla 1).

El embarazo comporta una serie de cambios que predisponen a la gestante al desarrollo de una ETE. Estos cambios afectan a los tres elementos de la triada de Virchow.

Por una parte existe un estado de hipercoagulabilidad secundario al incremento de varios factores de la coagulación (II, V, VII, VIII, IX, X, XII y fibrinógeno) y a una disminución de la acción de los inhibidores (disminución de la proteína S e incremento de la resistencia a la proteína C activada), así mismo, existe una disminución de la fibrinólisis secundaria a un aumento del inhibidor de la activación del plasminógeno 1 y 2 y un incremento de la agregación plaquetaria.

Por otra parte, existe un incremento del estasis venoso en extremidades inferiores con un descenso del 50% del flujo venoso durante el tercer trimestre, como consecuencia de la acción mecánica que tiene el útero grávido sobre el retorno venoso y de la acción de la progesterona sobre la musculatura vascular que comporta un incremento de la distensibilidad y una disminución del tono venoso.

Por último, también existe un cierto grado activación endotelial durante el embarazo y lesión vascular durante el parto.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

Tabla 1: factores de riesgo de ETE durante el embarazo

Peexistentes	De aparición durante el embarazo
<ul style="list-style-type: none"> • TEV previo • Trombofília congénita <ul style="list-style-type: none"> • Déficit proteína C • Déficit proteína S • Déficit antitrombina • Resistencia a la proteína C (Factor V Leiden) • Disfibrinogenemia • Variantes del gen de la protrombina (G20210A) • Síndrome antifosfolípido primario o secundario • Edad >35 años • Obesidad (IMC>30Kg/m²) antes o al inicio del embarazo • Paridad 3 • Tabaquismo • Grandes venas varicosas • Paraplejia • Drepanocitosis • Enfermedades inflamatorias (Lupus eritematoso sistémico activo, poliartropatia inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal) • Algunos trastornos médicos (síndrome nefrótico, algunas cardiopatías, insuficiencia cardíaca) • DM tipo I con nefropatía • Trastornos mieloproliferativos • Cáncer • Adicción a drogas por vía parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento quirúrgico en el embarazo o el puerperio (aborto, esterilización postparto) • Hiperémesis • Deshidratación • Síndrome de hiperestimulación ovárica • Infección sistémica que requiera antibióticos o ingreso (pielonefritis, neumonía, infección de la herida quirúrgica) • Inmovilización (3 días de reposo en cama) • Preeclampsia • Hemorragia postparto (>1 litro) que requiera transfusión • Trabajo de parto prolongado (>24 horas) • Cesárea • Parto instrumental medio • Gestación múltiple • Viajes de larga distancia (>4 horas) • Éxito fetal en gestación actual • Parto prematuro (<37 semanas)

2. INDICACIONES DE LA PROFILAXIS DE LA ETE DURANTE LA GESTACIÓN Y EL PUERPERIO

La tromboprofilaxis durante el embarazo es un tema controvertido. La mayoría de recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y en la opinión de expertos y por tanto tienen un nivel de evidencia bajo. A quién, cómo y cuándo realizar tromboprofilaxis dependerá de los factores de riesgo presentes en cada caso determinado por lo que, estas

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

pacientes requieren un manejo conjunto por un especialista en hemostasia y por un obstetra.

El riesgo de ETE tiene que ser evaluado en cada paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta si ya ha padecido algún episodio de trombosis anteriormente, si presenta una trombofilia congénita o adquirida y si presenta uno o varios factores de riesgo de trombosis.

Todas las pacientes serán sometidas a una evaluación de los factores de riesgo de ETE. Esta evaluación se realizará:

- Preconcepcionalmente o durante las primeras semanas de embarazo si es posible.
- En la primera visita realizada sea cual sea la edad gestacional.
- En caso de ingreso: en este caso se evaluará el riesgo si no se había hecho previamente o se reevaluará en función de las circunstancias.
- Si desarrolla algún otro problema intercurrente en el transcurso de la gestación.
- Durante el episodio del parto: intraparto y postparto inmediato.

También es necesario valorar el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante teniendo cuenta el efecto sobre la madre y el feto y escoger cuál es el fármaco, la pauta de administración y la dosis más adecuada.

En un intento de simplificación se presentan los diferentes escenarios en los que estaría indicada la profilaxis de la ETE y los detalles de la profilaxis de la enfermedad trombótica durante la gestación y el postparto (Tabla 2).

A. PACIENTES **SIN** ANTECEDENTES DE ETE **NI** TROMBOFILIA

- A.1 Aspectos generales
- A.2 Profilaxis post-cesárea.
- A.3 Ingreso hospitalario.
- A.4 Gestantes con infección por COVID – 19 durante la gestación.

B. PACIENTES **CON** ANTECEDENTES DE ETE **Y/O** CON TROMBOFILIA

- B.1 Pacientes con antecedentes de ETE y sin trombofilia.
- B.2 Pacientes con antecedentes de ETE y con trombofilia.
- B.3 Pacientes sin antecedentes de ETE y con trombofilia hereditaria.
- B.4 Pacientes con trombofilia adquirida (Síndrome antifosfolípido).
- B.5 Pacientes en tratamiento anticoagulante (con o sin trombofilia).

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

Tabla 2: Indicaciones de la profilaxis de la ETE

SIN antecedente ETE NI trombofilia		CON antecedente ETE Y/O con trombofilia			
Profilaxis	Ingreso	Antecedente ETE NO trombofilia	Antecedente ETE CON trombofilia	Trombofilia NO ETE	Tratamiento anticoagulante
<p><u>Gestación:</u> ≥4FR iniciar HBPM Mantener 6 semanas postparto</p> <p>Si COVID ≤ 4 semanas y < 4 FR HBPM 10 días al alta</p> <p><u>Puerperio:</u> • ≥3FR • Obesidad • Cesárea urgente o en curso de parto Mantener 10 días • COVID ≤ 4semanas Mantener 6 semanas postparto</p>	<ul style="list-style-type: none"> A partir del tercer día de ingreso Si COVID ≤ 4 semanas <p>Iniciar HBPM</p> <p>Al alta valorar según FR</p>	<p><u>Recurrente:</u> Iniciar HBPM dosis profilácticas altas o terapéuticas Mantener 6-8 s postparto</p> <p><u>Único relacionado con factor temporal SIN FR</u> Valorar iniciar a las 28 SG a dosis profilácticas y mantener 6-8 s postparto</p> <p><u>Único relacionado con factor temporal CON FR o relacionado con ACOs, embarazo, puerperio, de localización inusual o sin factor desencadenante</u> Iniciar HBPM dosis profilácticas Mantener 6-8 s postparto</p>	<p>Iniciar HBPM Mantener 6-8 s postparto</p> <p>Utilizar dosis profilácticas altas o terapéuticas</p>	<p>Iniciar HBPM dosis profilácticas Mantener 6-8 s postparto</p> <p><u>Si mutación FVL o del gen de la protrombina heterocigotos:</u> - SIN FR: Iniciar HBPM profiláctica en el postparto - Si FR: Iniciar HBPM profiláctica a partir de la semana 28. Mantener 6-8 s postparto</p>	<p>STOP AVK <7SG Iniciar HBPM a dosis terapéuticas</p> <p>Reiniciar AVK al 29-3r día postparto</p>

ETE, enfermedad tromboembólica; FR, factores de riesgo; HBPM, heparina de bajo peso molecular; ACO, anticonceptivos orales; FVL, Factor V de Leiden; AVK, anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

A. PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE ETE NI TROMBOFILIA

A.1 Aspectos generales

La indicación de la profilaxis dependerá del número de factores de riesgo que presente la paciente (que de manera global están referidos en la Tabla 1).

Se dispone actualmente de diferentes guías clínicas de tromboprofilaxis de modo que cada una sigue unos criterios distintos para el uso de anticoagulantes. En función de qué criterios tomemos como referencia indicaremos tromboprofilaxi desde un 30% a un 80% de la población. Siguiendo los criterios de anticoagulación de ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologist*) se administraría tromboprofilaxis a un 1% de la población, en cambio siguiendo las recomendaciones de la ACCP (*American College of Chest Physicians*) se administraría a un 35% y por último según la RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynecologists*) a un 85%.

En este protocolo hemos adaptado los criterios con el objetivo de dar una amplia cobertura pero evitando el sobretratamiento sistemático de pacientes simplificando así el manejo y asegurando el correcto cumplimiento del tratamiento.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

Se ha seguido el esquema propuesto por la RCOG pero considerando que aquellas circunstancias en el postparto que predisponen a ETE con una OR ≥ 5 representan un riesgo intermedio y por lo tanto son indicación de tromboprofilaxis durante 10 días postparto. En cambio, en situaciones de riesgo bajo, necesitaremos de ≥ 3 factores (en lugar de 2) para recomendar la tromboprofilaxis postparto.

En el Anexo 1 'Factores de riesgo antenatal y tromboprofilaxis' y en el Anexo 2 'Factores de riesgo en el parto/postparto y tromboprofilaxis', se describe la estrategia de profilaxis durante el embarazo y el postparto según los factores de riesgo.

De manera general:

- **Durante el embarazo**, ante la presencia de **4 o más factores de bajo riesgo antenatal** está indicado **el tratamiento profiláctico con HBPM anteparto y hasta 6 semanas postparto** (para más detalle, ver Anexo 1).
- En caso de **parto vaginal con < 3 factores de bajo riesgo y curso puerperal correcto**, se considera que la movilización y la recomendación de uso de medias de compresión fuerte durante la primera y segunda semana postparto son medidas adecuadas de profilaxis tromboembólica.
- En aquellas circunstancias postparto con más riesgo de trombosis como la obesidad con IMC < 30 y edad materna > 35 años es importante la movilización y el uso de medias de compresión fuerte pero también es una buena opción la profilaxis con HBPM durante 10 días postparto.
En aquellas puérperas con obesidad con **IMC ≥ 30** como factor individual, también es una buena opción la profilaxis con HBPM durante 10 días postparto. Pero en los casos de **IMC ≥ 40** sí que será indicación de profilaxis con HBPM durante 10 días postparto.
- En cambio, en el **puerperio**, si la paciente presenta **3 o más factores de bajo riesgo 1 factor de riesgo intermedio**, está indicada la *profilaxis postparto* con **HBPM profiláctica hasta completar 10 días** de tratamiento (a la hora de dispensar la receta tener en cuenta que las presentaciones comerciales más utilizadas de HBPM comprenden envases de 2, 10 ó 30 jeringas precargadas). Si presenta **más**

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

de **3 factores de riesgo intermedio**, está indicada la prolongación de la *profilaxis postparto* con **HBPM profiláctica durante 6 semanas postparto**.

A.2. Profilaxis post-cesárea:

El riesgo de trombosis postparto en caso de cesárea electiva es mayor que en un parto vaginal (OR de 2.3). Por su parte, el riesgo trombótico es todavía mayor en los casos de cesárea urgente o en curso de parto (OR de 3.7).

Por todo ello, se recomienda profilaxis con HBPM a todas las pacientes a las que se practique una **cesárea urgente o en curso de parto** durante 10 días postparto.

En los casos de **cesárea electiva** la profilaxis con HBPM estará indicada si presentan ≥ 2 factores de riesgo trombótico, durante 10 días.

Es recomendable la utilización de medias de compresión fuerte durante la primera y segunda semana postparto en las pacientes con ≥ 4 factores de riesgo antenatalmente o ≥ 2 factores de riesgo postparto (Anexo 1 y 2).

A.3. Hospitalización:

El ingreso hospitalario durante el embarazo está asociado a un aumento del riesgo de ETE unas 18 veces comparado con el riesgo fuera del hospital. El riesgo se mantiene elevado después del alta, siendo 6 veces mayor a los 28 días post alta. En el tercer trimestre y en las pacientes mayores de 35 años hay más riesgo. El riesgo de ETE durante la hospitalización y la postalta es 4 veces mayor si el ingreso es menor de 3 días y 12 veces mayor si el ingreso dura 3 o más días.

Por este motivo se recomienda **profilaxis con HBPM a las pacientes a partir del tercer día de ingreso hospitalario**, independientemente del número de factores de riesgo.

Al alta se deberán revalorar los factores de riesgo (Anexo 1 y 2) para decidir si es necesario continuar con la profilaxis en domicilio.

A.4 Gestantes con infección por COVID-19 durante la gestación

La infección por Covid-19 se considera factor de riesgo trombótico “per se”.

Las indicaciones de HBPM profiláctica en pacientes con infección Covid-19 serán:

a) Gestante con infección asintomática o leve que no requiera ingreso:

- HBPM durante 10 días

b) Ingreso gestante/puérpera con infección por Covid-19 hace > 4 semanas del ingreso:

- ‘Covid-19 > 4 semanas’ se añade como un factor más de bajo riesgo.

c) Ingreso gestante/puérpera con infección Covid-19 \leq 4 semanas del ingreso:

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

- HBPM durante **TODO el ingreso** hospitalario. Si COVID moderado o grave: dosis profilácticas y en puérperas dosis ampliadas.
- HBPM **al alta domiciliaria según:**
 - Gestante < 4 factores de riesgo: HBPM profiláctica domiciliaria durante 30 días.
 - Gestante ≥ 4 factores de riesgo: HBPM profiláctica durante toda la gestación y 6 semanas postparto.
 - Puérpera: HBPM profiláctica hasta 6 semanas postparto

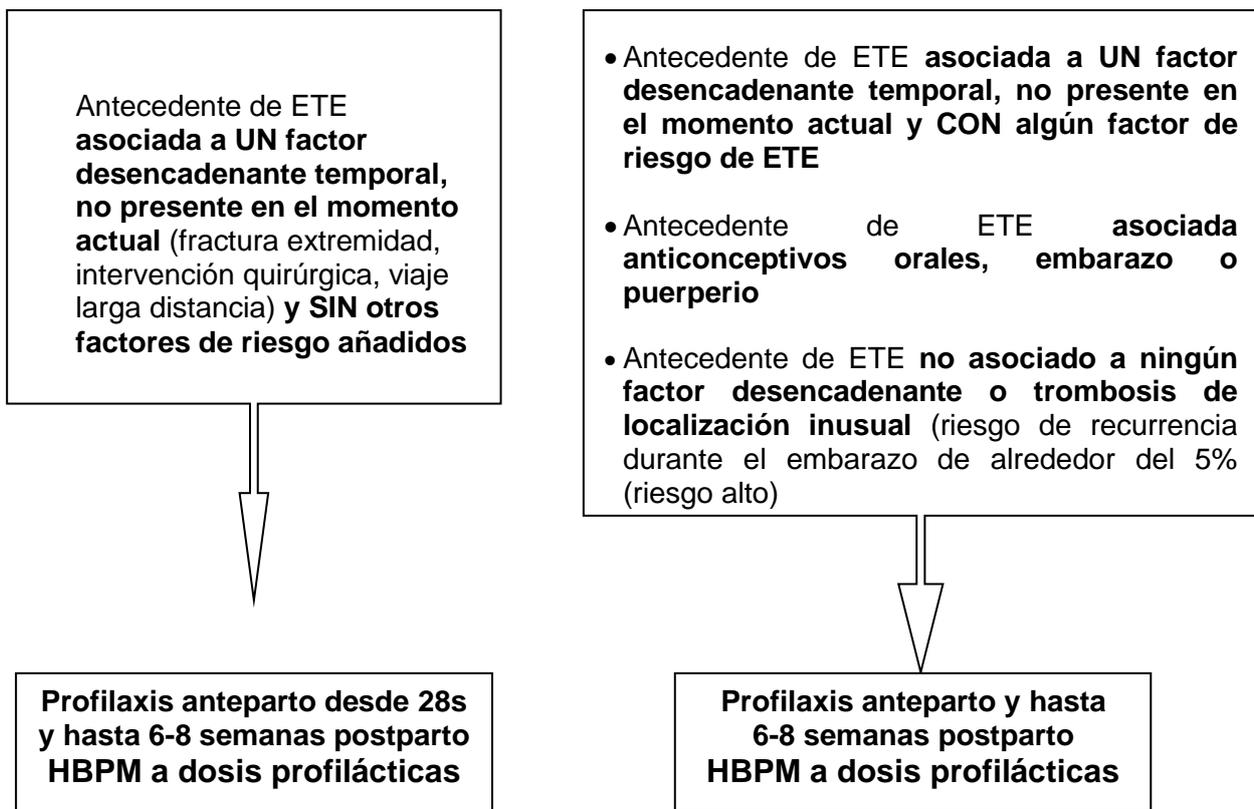
B. PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ETE Y/O CON TROMBOFILIA

B.1 Pacientes con antecedentes de ETE y sin trombofilia:

Dentro de este grupo se encuentran toda una serie de pacientes con diferentes grados de riesgo trombótico y que por lo tanto es preciso estratificar en diferentes subgrupos:

B.1.1. Pacientes con antecedentes de UN SOLO episodio de ETE:

En este caso el tratamiento dependerá de los factores asociados al episodio de trombosis:



B.1.2. Pacientes con ETE recurrente:

El embarazo en estas pacientes puede comportar un alto riesgo de nuevas recurrencias. Muchas de estas pacientes es de esperar que estén en tratamiento

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

anticoagulante a largo término, en cuyo caso se seguirá durante el embarazo (ver apartado 2.5). En caso de iniciar el embarazo sin tratamiento anticoagulante está indicado el inicio del **tratamiento con dosis profilácticas altas o dosis terapéuticas** (ajustadas al peso) **de HBPM** tan pronto como se diagnostique la gestación y hasta 6-8 semanas postparto.

B.2. Pacientes con antecedentes de ETE y con trombofilia:

En todos los casos, está indicada la **profilaxis anteparto (HBPM a dosis profilácticas) y postparto (HBPM a dosis profilácticas durante 6-8 semanas)**.

En las pacientes portadoras de trombofilias consideradas de mayor riesgo trombótico (como el déficit de antitrombina, déficits de proteína C y S, las mutaciones homocigotas del gen de la protrombina o del factor V Leiden y las pacientes con déficits combinados -más de una trombofilia asociada-) se recomiendan **tratamiento con dosis profilácticas altas o dosis terapéuticas** (ajustadas al peso) **de HBPM** tan pronto como se diagnostique la gestación y hasta 6-8 semanas postparto.

B.3. Pacientes sin antecedentes de ETE y con trombofilia hereditaria

Cada vez más se atienden en las consultas a pacientes portadoras de alteraciones trombofílicas hereditarias detectadas a partir de la investigación familiar iniciada después del diagnóstico en un miembro de la familia sintomático. El riesgo de ETE en gestantes portadoras de una trombofilia varía considerablemente dependiendo del tipo de trombofilia. Por tanto, las gestantes deben estratificarse dependiendo del nivel de riesgo asociado a su trombofilia.

En el déficit de proteína C, el déficit de proteína S, el déficit de antitrombina, el factor V Leiden homocigoto, la mutación G20210A de la protrombina homocigota y los déficits combinados (combinaciones de 2 o más trombofilias, tanto de alto como de bajo riesgo) se realizará **profilaxis anteparto (HBPM a dosis profilácticas) y postparto (HBPM a dosis profilácticas durante 6 - 8 semanas)**.

En el resto de trombofilias (factor V Leiden heterocigoto, mutación del gen de la protrombina heterocigota) se realizará **profilaxis postparto** (HBPM a dosis profilácticas durante 6 - 8 semanas), reservándose la profilaxis anteparto a partir de la semana 28 en aquellos casos asociados a un factor de riesgo.

B.4. Gestantes con trombofilia adquirida (síndrome antifosfolípido):

Las recomendaciones acerca del manejo de este tipo de pacientes se recogen en un protocolo específico. (Ver protocolo SAF y embarazo)

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

B.5. Pacientes en tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) a largo término (con o sin trombofilia):

Se recomienda suspender el tratamiento con AVK antes de las 7 semanas de gestación, por el riesgo de teratogenia, y pasar a **tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas**. A las 13 semanas se valora según el caso continuar con heparina o cambiar de nuevo a AVK, en cuyo caso se procederá nuevamente a cambiar el tratamiento a HBPM a las 36 semanas o antes si hay riesgo de que la paciente inicie el trabajo de parto. En el 2º - 3er día postparto, si no hay complicaciones, es posible reiniciar el tratamiento con AVK. Se contactará con el Servicio de Hemostasia para establecer la transición y pauta adecuada.

3. MEDIDAS TERAPÉUTICAS Y FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ETE

Las medias de compresión fuerte y los fármacos mencionados están financiados por el sistema nacional de salud.

3.1 Medias de compresión fuerte.

Están indicadas en los siguientes casos:

- Como alternativa a la HBPM (en aquellos casos en que esté contraindicado su uso o no esté disponible) en pacientes hospitalizadas con criterios de tromboprofilaxi.
- Pacientes hospitalizadas postcesárea con riesgo de ETE (en combinación con heparina si precisan).
- Riesgo de ETE (gestantes con más de 3 factores de riesgo para ETE).
- Antecedente de ETE (en combinación heparina si requiere).
- Viajes prolongados de más de 4 horas de duración

3.2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM):

Aunque la evidencia científica en mujeres embarazadas es escasa, en mujeres no gestantes existe suficiente evidencia que indican que el tratamiento con HBPM es al menos igual de efectivo y se asocia a una menor mortalidad y menor tasa de complicaciones hemorrágicas que el tratamiento con HNF. Así mismo, el riesgo de osteoporosis y trombocitopenia es menor. Las reacciones alérgicas cutáneas, aunque infrecuentes, pueden presentarse durante el tratamiento con HBPM requiriendo el cambio de heparina o la utilización de un heparinoide.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

Las HBPM tienen una farmacocinética más previsible y una vida media más larga que las HNF. Por el contrario, el TTPa no se correlaciona con el efecto anticoagulante por lo que no es de utilidad en el control del tratamiento. Conforme el embarazo progresa y la paciente aumenta de peso, la dosis debe ajustarse (siempre con el mismo objetivo de dosis plenas, completas). Dicho ajuste puede hacerse simplemente de acuerdo al peso creciente de la paciente o, si se desea, ajustado a los niveles de antifactorXa a las 3-4 horas de la dosis de la mañana. El objetivo es obtener niveles de antifactorXa entre 0,5-1,2 U/ml.

La monitorización de los niveles de antifactorXa no es necesaria por lo general, salvo en pacientes cuyo peso se sitúa en los extremos (<50 Kg o >90 Kg), en pacientes de riesgo trombótico muy alto y en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos casos contactar con el especialista de Medicina Maternofetal para el manejo específico junto con el servicio de hematología.

En la Tabla 3 se muestran las dosis y los tipos de HBPM más utilizadas durante el embarazo.

Al igual que la HNF, las HBPM no cruzan la placenta y no se secretan en la leche, por lo que son seguras para el feto durante el embarazo y la lactancia.

A la hora de dispensar la receta de HBPM tener en cuenta que las presentaciones comerciales más utilizadas comprenden envases de 2, 10 ó 30 jeringas precargadas.

Tabla 3. Dosis y tipos de HBPM utilizadas durante el embarazo.

Peso	Enoxaparina (Clexane®)	Dalteparina (Fragmin®)	Tinzaparina (Innohep®)
Dosis profilácticas			
< 50 Kg	20 mg/día	2500 UI/día	3500 UI/24 horas
50-90 Kg	40 mg/día	5000 UI/día	4500 UI/24 horas
>90 Kg	40 mg/12h	5000 UI/12h	50 UI/Kg/24 horas
Dosis ampliada	40 mg/12 horas 1mg/Kg/24h	5000UI/12 horas	75 UI/Kg/24 horas
Dosis terapéuticas	1 mg/Kg/12 horas	100 UI/Kg/12 horas O 200 UI/Kg/24h	175 UI/Kg/24 horas

Adaptado de: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a.London: RCOG; 2015.

HBPM y tests de ADN fetal libre

Estudios realizados muestran que es necesaria una fracción fetal de ADN de aproximadamente 2-4% para tener un resultado preciso de DNA fetal libre. Es bien

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

conocido que la obesidad, la hipertensión materna, la edad gestacional precoz y la aneuploidia fetal se asocian a una baja fracción fetal.

La mayoría del ADN fetal libre en sangre materna se origina a partir de la apoptosis de los trofoblastos placentarios. Estudios recientes sugieren que la HBPM reduce la apoptosis de los trofoblastos a través de mecanismos complejos y esto se puede asociar a fallos repetidos de los test de ADN fetal libre por baja fracción fetal en pacientes que están en tratamiento con HBPM y también con aspirina y prednisolona.

Por lo tanto, en pacientes que estén en tratamiento con HBPM y con resultado indeterminado del test de ADN fetal libre por baja fracción fetal, se debería reevaluar el caso con el equipo de especialistas.

3.3 Aspirina a bajas dosis (AAS)

La administración de AAS a bajas dosis en el segundo y tercer trimestre es segura para la madre y el feto. Se entiende por dosis bajas aquellas que no superen los 200 mg/d.

Parece que hay acuerdo general en la utilización de AAS a bajas dosis junto con HBPM es en aquellas trombofilias que tienen incrementado el riesgo de trombosis arterial además de la venosa (síndrome antifosfolípido). En cambio, no existe evidencia de la utilidad de la AAS a bajas dosis en la profilaxis de ETE durante el embarazo.

3.4. Heparina no fraccionada (HNF):

La HNF es segura para el feto y el recién nacido ya que no cruza la placenta y tampoco se secreta en la leche.

La dosis de HNF debe ser ajustada por hematología según los valores de TTPa obtenidos a las 6 horas de la administración de la heparina, considerando como normales los valores comprendidos entre 1.5 y 2.5 veces el valor control o entre 48-108 segundos aunque depende de la técnica utilizada en cada laboratorio.

Los principales efectos secundarios afectan la madre y son:

- a) Hemorragia: Cuando se administra a dosis terapéuticas se ha informado de un riesgo de hemorragia del 2%. Durante el embarazo el alargamiento del TTPa esta disminuido probablemente debido al incremento de los niveles de factor VIII y fibrinógeno.
- b) Osteoporosis: El tratamiento a largo término (3-6 meses) con HNF se ha asociado a un 2-3% de fracturas vertebrales y a una disminución de la masa ósea hasta en el 30% de pacientes.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

c) Trombocitopenia. La trombocitopenia inducida por heparina tipo II es un efecto adverso poco frecuente, aunque potencialmente mortal, del tratamiento con HNF. De etiología autoinmune se asocia a un estado protrombótico pudiendo acompañarse de la extensión de una TVP preexistente o de una nueva trombosis arterial o venosa. Cuando se desarrolla suele aparecer entre los 5 y 12 días post inicio del tratamiento. Es importante diferenciar este cuadro de la trombocitopenia transitoria, que suele aparecer en los primeros 5 días de tratamiento, es reversible y no requiere suspender el tratamiento. Se recomienda realizar un recuento de plaquetas entre los 5 y 15 días del inicio del tratamiento con heparina. Si están por debajo de $100 \times 10^9/L$ o son inferiores al 50% del valor basal, se recomienda suspender la heparina y contactar con el Servicio de Hemoterapia y Hemostasia para la realización de pruebas específicas.

3.5. Anticoagulantes orales antivitamina K (Acenocumarol - Sintrom® / Warfarina - Aldocumar®):

Los AVK cruzan la placenta teniendo efectos teratogénos y embriotóxicos para el feto. La administración entre la 6 – 12 semana puede producir embriopatía esquelética en el 5% de pacientes, incrementando además el riesgo de aborto. A partir de las 13 semanas parece seguro y debe considerarse el beneficio-riesgo. En aquellas gestantes portadoras de válvulas mecánicas a partir del segundo trimestre se puede reintroducir el uso de AVK para conseguir los niveles óptimos según INR. Existe riesgo de hemorragia fetal, efecto poco frecuente pero que es posible en cualquier momento de la gestación, especialmente en el momento del parto: es por ello que es importante cambiar a HBPM alrededor de la semana 36 o si hay sospecha de parto prematuro.

No se secreta por la leche y, por lo tanto, se puede administrar durante la lactancia.

Para la madre, la utilización de AVK se ha asociado a un aumento del riesgo de hemorragia postparto y hematomas perineales en relación a las HBPM.

En las pacientes que se decida la utilización de AVK postparto, puede iniciarse su administración a los 2-3 días del parto previo contacto con el Servicio de Hemostasia para establecer la transición y pauta adecuada.

La administración de HBPM debe mantenerse hasta que el International Normalized Ratio (INR) se encuentre entre 2 y 3.

La dosis adecuada será aquella que mantenga un INR entre 2 y 3 o, en casos de riesgo muy elevado, entre 2, 5 y 3, 5. Cuando se utilicen AVK será necesario realizar controles de INR de forma periódica.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

4. MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN INTRAPARTO. CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS.

A todas las gestantes en tratamiento con anticoagulantes debemos programar una visita con el servicio de anestesia. La práctica de anestesia peridural debe consensuarse con el anestesista y discutirse con la paciente, explicándole los riesgos que supone su administración (riesgo de compresión por hematoma).

La paciente en tratamiento anticoagulante, debe ser advertida en el curso de las visitas prenatales que en la eventualidad de que inicie o crea iniciar el parto espontáneo, debe suspender la administración de heparina y acudir al hospital para valoración médica. Tras la exploración, el facultativo decidirá si la paciente está de parto, si debe o no continuar el tratamiento y la dosis a recibir. En la Tabla 4 se describen las precauciones al respecto del uso de la HBPM periparto y el uso de analgesia locoregional.

Si la paciente inicia el trabajo de parto espontáneamente:

- En caso del uso de heparina a dosis profilácticas se podrá administrar la analgesia peridural pasadas 12 horas de la última dosis.
- Aquellas pacientes que requieran dosis terapéuticas de heparina durante el embarazo (p.e, trombosis reciente o portadoras de prótesis mecánica) se benefician durante el periodo intraparto del paso a HNF intravenosa por el hecho de poseer una vida media más corta (1.5 horas) y por la mayor eficacia del sulfato de protamina para revertir sus efectos.

El **sulfato de protamina** es una proteína que neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina. Tiene un efecto rápido y persiste hasta dos horas. En el caso de la HNF revierte su efecto al 100% a diferencia de la HBPM en la que sólo lo revierte en un 80%. La dosis a administrar depende de la dosis de heparina utilizada, en términos generales 1mg ev de sulfato de protamina neutraliza 100 UI de heparina. Es importante no exceder la dosis de 50mg en 10 minutos. Como efectos secundarios a su uso están descritos: hipotensión por liberación de histamina, hipersensibilidad o anafilaxia, hipertensión pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico, trombocitopenia y alteración de la agregación plaquetaria.

- En aquellas pacientes en tratamiento con AVK que no lo han cambiado a heparina previamente, está indicado practicar una cesárea por el riesgo de hemorragia fetal.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

Debe suspenderse el tratamiento con AVK entre 4-6 semanas antes de la fecha probable de parto y sustituirse por HBPM o HNF.

- La administración de AAS a bajas dosis de manera aislada no contraindica la técnica de la analgesia locoregional (PNT Analgèsia Epidural Treball de Part. 2019, maig 2019, <https://intranet.clinic.cat/?q=ca/protocols-anest%C3%A8sics-en-medicina-materno-fetal>)

En caso de cesárea programada o inducción al parto:

- Se suspenderá el tratamiento con heparina en aquellas pacientes con dosis profilácticas 12 horas antes de la hora programada.
- En aquellas pacientes en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM, el día antes de la inducción o cesárea debe cambiarse a dosis profilácticas. El día de la cesárea, se suspenderá el tratamiento. Cierta grado de trombopprofilaxis puede obtenerse mediante la colocación de medias elásticas. La dosis terapéutica debe reiniciarse a las 12-24 horas. Así mismo, en las cesáreas es aconsejable dejar drenajes en la pared debido al riesgo de hematoma a dicho nivel (2% con heparina) y realizar sutura discontinua en piel.

Tabla 4: Consideración especial del manejo de la heparina en relación al parto

MANEJO PERIPARTO	
HBPM o AAS con sangrado o dinámica uterina	Suspender HBPM o AAS
HBPM dosis terapéuticas	Analgesia locoregional >24h última dosis
HBPM dosis profilácticas	Analgesia locoregional >12h última dosis
HNF	Suspender 4-6h antes o Sulfato de protamina
AAS dosis bajas	No contraindica analgesia locoregional
Reinicio HBPM postparto	A las 12-24 horas y como mínimo 6 horas después de la retirada del catéter, en ausencia de sangrado

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

5. PRECAUCIONES SOBRE EL USO DE ANTICOAGULACIÓN.

Las HBPM no se administrarán o se suspenderán en aquellas pacientes con riesgo hemorrágico después de una correcta valoración del riesgo/beneficio. Son factores de riesgo hemorrágico los siguientes:

- Hemorragia activa ante o postparto
- Riesgo incrementado de hemorragia (placenta previa)
- Diátesis hemorrágica (Enfermedad de von Willebrand, hemofilia o coagulopatía adquirida)
- Trombocitopenia inferior a $75 \times 10^9 /L$
- Accidente vascular cerebral isquémico o hemorrágico en las últimas 4 semanas
- Insuficiencia renal (filtrado glomerular $< 30 \text{ ml/minuto}/1.73 \text{ m}^2$)
- Hepatopatía grave (Tiempo de protrombina anormal)
- Hipertensión incontrolada (TAS $> 200 \text{ mmHg}$ o TAD $> 120 \text{ mmHg}$)

6. INDICADORES DE ESTUDIO DE TROMBOFÍLIA

Actualmente no hay evidencia a favor del cribado universal de trombofilias durante la gestación. El *screening* tiene que ser selectivo y sus indicaciones son:

- a) Antecedente de trombosis
- b) Antecedentes familiares de trombofilia en familiares de 1er grado
- c) Pacientes con pre-eclampsia o CIR de inicio precoz (menos de 34 semanas) o recurrente.
- d) Pacientes con abortos de repetición o éxitus fetal de causa desconocida.

Los estudios se realizarán preferentemente antes de la gestación. No obstante, en las que no se haya realizado, está indicado realizarlo al inicio del embarazo ya que el resultado puede modificar la actitud terapéutica. Sin embargo, es importante resaltar que ciertos parámetros presentan cambios debidos al embarazo:

- **Disminuyen** durante el embarazo: proteína S total y libre. Asimismo, la determinación de la actividad de la proteína C y S y antitrombina durante el tratamiento con AVK o heparina puede mostrar un valor falsamente bajo.
- **Incrementa** durante el embarazo: la resistencia a la proteína C activada
- **NO varían** durante el embarazo: mutación del factor V y del gen de la protrombina y del resto de determinaciones de trombofilia, tanto congénita como adquirida.

PROTOCOLO: PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL EMBARAZO

7. SITUACIONES ESPECIALES

1. **Anticoncepción:** Uno de los principales riesgos cardiovasculares de la contracepción hormonal es el incremento del riesgo de trombosis. Este incremento del riesgo es debido, sobre todo, a la presencia de estrógenos, atribuyéndosele a los progestágenos escaso riesgo. No obstante, existen informaciones no totalmente concluyentes que los progestágenos de tercera/cuarta generación podrían incrementar el riesgo. Historia de TVP/EP, TVP/EP aguda, TVP/EP establecida en tratamiento con anticoagulantes, antecedente de cirugía mayor con inmovilización prolongada son condiciones que restringen el uso de contracepción hormonal. Las diversas opciones de métodos contraceptivos en pacientes con antecedente o historia de TVP/EP se resumen en la Tabla 5.

2. **Técnicas invasivas:** Durante el tratamiento anticoagulante están contraindicadas las maniobras invasivas, incluyendo punciones de vasos grandes de difícil acceso, punciones a ciegas de órganos, biopsias, etc. En caso de ser imprescindibles consultar con el Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Durante el tratamiento anticoagulante deben evitarse las inyecciones intramusculares en la zona glútea, porque pueden dar lugar a hematomas importantes. El lugar más común de aplicación de fármacos que se administran vía intramuscular es en la zona abdominal evitando la zona umbilical aunque también se puede aplicar en otras zonas como el deltoides o cara anterior del muslo aplicando fuerte presión tras la administración, con el fin de evitar la formación de hematomas.

3. En pacientes **anticoagulados con AVK o con heparinas** se debe evitar el uso concomitante de aspirina (salvo indicación médica), de antiinflamatorios no esteroideos u otros fármacos que modifiquen el funcionalismo plaquetario por el aumento del riesgo de hemorragia.

Tabla 5: métodos contraceptivos en pacientes con antecedente o historia de TVP/EP

Condición	AOC	AIC	PAC/AVC	APS	AMPD/EN-NET	Implantes LNG/ETG	DIU-Cu	DIU-LNG
Trombosis venosa profunda (TVP)/Embolismo pulmonar EP)								
a) Historia de TVP/EP	4	4	4	2	2	2	1	2
b) TVP/EP actual	4	4	4	3	3	3	1	3
c) Historia familiar de TVP/EP (familiares primer grado)	2	2	2	1	1	1	1	1
d) Cirugía mayor								
(i) Con inmovilización prolongada	4	4	4	2	2	2	1	2
(i) Sin inmovilización prolongada	2	2	2	1	1	1	1	1
e) Cirugía menor sin inmovilización	1	1	1	1	1	1	1	1
Mutaciones trombogénicas conocidas (factor V Leiden, mutación de protrombina, deficiencias de proteína s, proteína C y antitrombina)	4	4	4	2	2	2	1	2
Trombosis venosa superficial								
a) Venas varicosas	1	1	1	1	1	1	1	1
b) Tromboflebitis superficial	2	2	2	1	1	1	1	1
1 Una condición para la que no hay restricción para el uso del método anticonceptivo					3 Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método.			
2 Una condición donde las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados.					4 Una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se utiliza el método anticonceptivo.			
<p>AOC: Anticonceptivos orales combinados. AIC: Anticonceptivos inyectables. PAC/AVC: Parche/Anillo vaginal combinado. APS: Anticonceptivos de progesterona sola. AMPD/EN-NET: Acetato de medroxiprogesterona de depósito / Entanato de noretisterona. Implantes LNG/ETG: Implantes de Levonorgestrel y etogestrel. DIU-Cu: Dispositivo intrauterino de Cobre. DIU-LNG: Dispositivo intrauterino de Levonorgestrel.</p>								

8. ANEXOS

ANEXO 1: Factores de riesgo antenatal y tromboprofilaxis.

TROMBOPROFILAXIS EN LA GESTACIÓN		
ALTO RIESGO	- Cualquier episodio previo de ETE excepto episodio único relacionado con cirugía mayor	HBPM dosis profiláctica toda la gestación
	- ETE recurrente - Paciente en tratamiento con AVK - Déficit de AT y SAF	Suspender anticoagulante oral HBPM dosis profilácticas altas o terapéuticas toda la gestación
	- Trombofilia de alto riesgo sin ETE previa con H ^a familiar de ETE no provocada (homocigoto FVL, déficit de AT, PS o PC) - Trombofilia de alto riesgo sin ETE previa ni H ^a familiar de ETE (homocigoto FVL, déficit de AT, PS o PC)	HBPM dosis profiláctica toda la gestación
RIESGO INTERMEDIO	- Ingreso hospitalario - Episodio único ETE en relación a cirugía mayor - Comorbilidad médica (cáncer, enf. cardíaca, LES activo, enf. Inflamatoria intestinal o poliartropatía inflamatoria, síndrome nefrótico, DM tipo I con nefropatía, drepanocitosis, ADVP actual) - Cualquier procedimiento quirúrgico en el embarazo (ej. Apendicetomía) - SHO (sólo primer trimestre)	Considerar HBPM dosis profiláctica toda la gestación y uso de medias compresivas
BAJO RIESGO	- Obesidad (IMC ≥ 30) - Edad (>35 años) - Paridad ≥ 3 - Tabaquismo - Grandes venas varicosas - Preeclampsia en gestación actual - Paraplejia - Inmovilización (≥ 3 días) - Historia familiar de ETE no provocado o relacionado con estrógenos (familiar 1r grado) - Trombofilia de bajo riesgo (heterocigoto FVL o mutación del gen de la protrombina G20210A) - Gestación Múltiple - FIV/TRA - Infección por COVID 19 > 4 semanas	≥ 4 factores de riesgo: considerar HBPM dosis profiláctica toda la gestación y uso de medias compresivas
		≤ 3 factores de riesgo: movilización y evitar deshidratación
	- Factores de riesgo transitorios: deshidratación/ hiperémesis, infección sistémica actual, viajes de larga duración (> 4 horas)	Considerar HBPM dosis profiláctica mientras persista la situación de riesgo y según otros factores de riesgo adicionales

* Gestantes ingresadas con infección por COVID ≤ 4 semanas se administrará HBPM durante TODO el ingreso y al alta: Si tiene <4 factores de riesgo HBPM domiciliaria 10 días. Si ≥ 4 factores de riesgo HBPM durante toda la gestación.

ADVP = adicto a drogas por vía parenteral, AT = antitrombina, AVK = anticoagulantes orales antivitamina K, ETE = enfermedad tromboembólica, FIV = fecundación in vitro, FVL = factor V Leiden, HBPM = heparina de bajo peso molecular, LES = lupus eritematoso sistémico, PC = proteína C, PS = proteína S, SAF = síndrome antifosfolípido, SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica, TRA = técnicas de reproducción asistida.

Adaptado de: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a.London: RCOG; 2015.

ANEXO2: Factores de riesgo en el parto/postparto y tromboprofilaxis

TROMBOPROFILAXIS POSTPARTO		
ALTO RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier episodio previo de ETE - Cualquiera que haya utilizado HBPM antenatal - Trombofilia de alto riesgo (homocigoto FVL o mutación del gen de la protrombina G20210A, déficit de AT, PS o PC) - Infección por COVID-19 \leq 4 semanas 	<p>HBPM dosis profiláctica 6 semanas</p> <p>Pacientes con anticoagulantes orales antes de la gestación, consultar con hematología para reiniciar terapia oral al 2º o 3º día</p> <p>Medias de compresión</p>
RIESGO INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad (IMC \geq 30) - Hemorragia postparto > 1 litro o transfusión de sangre - Inmovilización (\geq 3 días) - Éxito fetal en gestación actual - Fiebre puerperal - Preclampsia + CIR - Reingreso o ingreso prolongado (\geq 3 días) en el puerperio (incluyendo también ILEs y abortos) - Cualquier procedimiento quirúrgico en el puerperio, excepto reparación inmediata del periné - Comorbilidad médica (cáncer, enf. cardíaca, LES activo, enf. Inflamatoria intestinal o poliartropatía inflamatoria, síndrome nefrótico, DM tipo I con nefropatía, drepanocitosis, ADVP actual) - Cesárea en curso de parto - Historia familiar de ETE (familiar 1º grado) - Trombofilia de bajo riesgo (heterocigoto FVL o mutación del gen de la protrombina G20210A) 	<p>HBPM dosis profiláctica hasta completar 10 días y uso de medias compresivas</p> <p>(en caso de persistencia de la situación de riesgo o >3 factores de riesgo adicionales, considerar extender la tromboprofilaxis 6 semanas postparto)</p>
BAJO RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> - Edad (>35 años) - Paridad \geq 3 - Tabaquismo - Cesárea electiva - Grandes venas varicosas - Paraplejia - Parto instrumentado - Gestación Múltiple - Parto prolongado (> 24 horas) - Infección por COVID 19 > 4 semanas 	<p>\geq 3 factores de riesgo: considerar HBPM dosis profiláctica hasta completar 10 días y uso de medias compresivas</p> <p>< 3 factores de riesgo: movilización y evitar deshidratación</p>

ADVP = adicto a drogas por vía parenteral, AT = antitrombina, ETE = enfermedad tromboembólica, FVL = factor V Leiden, HBPM = heparina de bajo peso molecular, LES = lupus eritematoso sistémico, PC = proteína C, PS = proteína S, SAF = síndrome antifosfolípido.

Adaptado de: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.

8. BIBLIOGRAFÍA

American College Obstetricians and Gynaecologists. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG practice bulletin Number 197, Vol.132, No. 1. ACOG; 2018.

American College Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolism in Pregnancy. ACOG practice bulletin Number 196, Vol.132, No. 1. ACOG; 2018.

California Maternal Quality care Collaborative. Improving Health Care Response to maternal venous Thromboembolism: A California Quality Improvement Toolkit. CMQCC, 2018.

National Institute for Health and care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline; 2018.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium.Green-top Guideline No. 37a.London: RCOG; 2015.

Sociedad Española de Ginecología y obstetrícia. Enfermedad tromboembólica en la gestación. GuíaProSEGO; 2012.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy.SOGCclinicalpracticeguideline No. 308.SOGC; 2014.

Responsables del protocolo:	Laura Guirado, Jordi Bellart, Silvia Escura, Montse Palacio, Francesc Figueras.
Fecha del protocolo y actualizaciones:	01/05/2012, 01/05/2020
Última actualización:	27/04/2021
Próxima actualización:	27/04/2025
Código Hospital Clínic:	MMF-52-2012
Código Sant Joan de Déu:	A-OBS-PC-0046-01