

11217



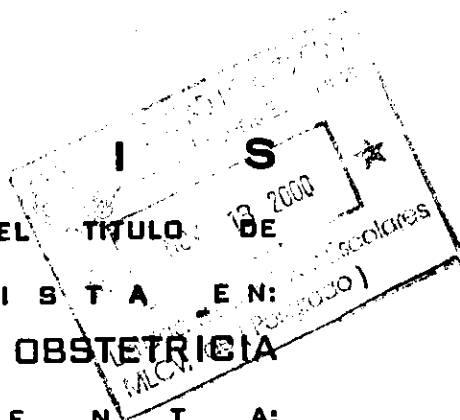
# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

128

## MANEJO DE LA TROMBOSIS DURANTE EL EMBARAZO: COMPLICACIONES MATERNAS Y RESULTADOS PERINATALES

T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A:



DRA. MARIA TERESA RAMIREZ ATAMOROS



TUTOR:

*ZBA*

DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

*285-412*

MEXICO, D. F. 2000

DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

Día a día agradezco a Dios por haberme premiado con todo lo que tengo y lo que he logrado hasta hoy.

Le agradezco por haberme dado a mis adorados padres, a mis queridos hermanos, Félix, Lucy, Carlos, Rocío, Liliana y a mis tiernas abuelitas.

Sobre todo agradezco a Dios por poner en mi camino a mi esposo Gonzalo que es mi apoyo moral y quien llena mi vida de felicidad.

Agradezco a mis maestros, compañeros de trabajo, residentes, y enfermeras pero sobre todo a las pacientes por su paciencia, su apoyo, en este periodo de mi vida.

En especial agradezco al Dr. Victor Manuel Vidal Gonzalez, por su apoyo incondicional, y su empeño diario por ser cada día mejor.

Gracias Instituto Nacional de Perinatología por estos 4 maravillosos años de residencia llenos de esfuerzo, sufrimiento, desvelos, pero sobre todo por enseñarme a ser mejor día con día, y a ser lo que soy.

## INDICE.

I.	PRESENTACION.....	3
II.	SINTESIS DEL PROYECTO.....	4
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
IV.	ESQUEMA DE INICIO DE ANTICOAGULANTES ORALES.....	7
	♦ Mantenimiento.....	8
	♦ Anticoagulantes orales durante el trabajo de parto.....	9
	♦ Heparinización.....	9
V.	ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	11
	♦ Incidencia de la trombosis venosa asociada con el embarazo .....	11
VI.	PATOGENESIS.13	
VII.	TROMBIFILIAS CONGENITAS.....	14
VIII.	TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS.....	17
	♦ Trombofilias, retardo en el crecimiento intrauterino y preeclampsia.....	20
IX.	DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR .....	21
X.	ANTICOAGULANTES DURANTE EL EMBARAZO .....	22
	♦ Efectos de la heparina.....	22
	♦ Efectos de los anticoagulantes orales.....	23
	♦ Efectos de la Heparina de bajo peso molecular.....	24
XI.	TROMBOPROFILAXIS.....	25
XII.	USO DE ANTICOAGULANTES ORALES EN LABOR Y AL NACIMIENTO.....	27
XIII.	JUSTIFICACION.....	30
XIV.	OBJETIVOS.....	31
XV.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	32
XVI.	METODOLOGIA.....	32
XVII.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	33
XVIII.	RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
XIX.	RESULTADOS.....	34
XX.	CONCLUSIONES.....	55
XXI.	BIBLIOGRAFIA.....	59

**TITULO DE TESIS**

**MANEJO DE LA TROMBOSIS DURANTE EL  
EMBARAZO: COMPLICACIONES  
MATERNAS Y RESULTADOS PERINATALES.**

**AUTOR:**

**DRA. MARIA TERESA RAMIREZ ATAMOROS**

Residente de Ginecología y Obstetricia.

**TUTOR:**

**DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ**

Jefe del Departamento de Hematología

Instituto Nacional de Perinatología.

**MANEJO DE LA TROMBOSIS DURANTE EL EMBARAZO:  
COMPLICACIONES MATERNAS Y RESULTADOS  
PERINATALES.**

**SÍNTESIS DEL PROYECTO.**

El presente estudio se propone realizar una revisión sobre el manejo de la terapia anticoagulante durante el embarazo en pacientes con trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes y problemas hematológicos asociados a trombosis.

Además se evaluará la incidencia de trombosis durante el embarazo, las complicaciones maternas que se asocian a la trombosis y se evaluarán los resultados perinatales. Se realizará una revisión sobre el manejo de los anticoagulantes durante el embarazo y el puerperio, según la norma del Anticoagulación que se utiliza en el Instituto y las complicaciones aunadas de su manejo.

La revisión se realizará dentro de un periodo de 2 años, de Julio de 1998 a Julio 2000 en el Instituto Nacional de Perinatología con apoyo del servicio de Hematología . Se realizará la revisión de expedientes en el archivo del Instituto con el apoyo del servicio de Estadística, quien nos proporcionará una lista de pacientes con diagnóstico de embarazo asociado a enfermedades autoinmunes, y problemas hematológicos .

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar y los problemas autoinmunes asociados con tromboembolismo son causas de alta mortalidad y morbilidad aumentando anualmente el número de muertes maternas. El diagnóstico anteparto y el tratamiento de la trombosis venosa durante el embarazo, son complicados por la presencia del feto. En 1848, Virchow propuso que la patogénesis de la trombosis involucra a 3 factores interrelacionados: cambios en los factores de la coagulación, cambios en el flujo sanguíneo y cambios en las paredes vasculares ( daño endotelial ). Por lo anterior el objetivo de este estudio es realizar una revisión de los casos de pacientes con antecedente de trombosis, trombosis durante el embarazo, y enfermedades autoinmunes asociadas a trombosis que se presentaron en un periodo de 2 años dentro del Instituto, el cual por ser un Hospital de Tercer nivel y por lo tanto de concentración, cuenta con un número importante de pacientes, además de contar con un manejo multidisciplinario para las pacientes con éste tipo de complicaciones; por lo tanto el objetivo es realizar una revisión sobre la incidencia de la trombosis venosa profunda, y tromboembolia pulmonar durante el embarazo. El manejo anticoagulante que se lleva a cabo dentro del Instituto el cual está normatizado; las complicaciones tanto maternas como fetales secundarias al manejo de los diferentes anticoagulantes. Y por las características de ésta patología, siendo multifactorial, realizar una relación de la asociación de trombosis con otras complicaciones como lo son la preeclampsia, aborto de repetición, y el retardo en el crecimiento intrauterino.

En el Instituto Nacional de Perinatología de acuerdo a la normatividad vigente, se tiene contemplado el uso de los anticoagulantes de la siguiente forma:

Se requieren establecer los siguientes grupos de pacientes de acuerdo al grado de intensidad necesaria para la anticoagulación.

Tabla I. Grupos de anticoagulación

<p><b>GRUPO I. Anticoagulación en grado leve.</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Manejo farmacológico profiláctico de la trombosis venosa profunda, incluyendo cirugía de alto riesgo.</li><li>2. Síndrome primario de anticuerpos antifosfolípido con antecedente de trombosis.</li><li>3. Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa.</li></ol>
<p><b>GRUPO II. Anticoagulación en grado moderado.</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda.</li><li>2. Tratamiento de la tromboembólica pulmonar.</li><li>3. Ataque de isquemia transitoria.</li><li>4. Flebotrombosis extensa con factores de riesgo asociados.</li></ol>
<p><b>GRUPO III. Anticoagulación en grado intenso.</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Trombosis venosa profunda recurrente.</li><li>2. Tromboembolia pulmonar recurrente.</li><li>3. Injertos arteriales.</li><li>4. Válvulas cardíacas mecánicas e injertos cardíacos.</li><li>5. Enfermedades cardíacas específicas durante el periodo grávido puerperal.</li></ol>

Esta separación por grupos significa que las dosis de impregnación, mantenimiento y los cambios posteriores de los anticoagulantes en sus respectivos grupos, se ajustan a los requerimientos individuales de cada paciente. Para el grupo I se consideran factores de riesgo asociados a la enfermedad tromboembólica los siguientes: edad superior a los 40 años, antecedentes previos de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar,



presencia de neoplasia, infección agregada, obesidad, insuficiencia venosa, administración de estrógenos embarazo y puerperio.

Según sea la indicación para el empleo de anticoagulantes orales, se usará un nivel de anticoagulación diferente denominada INR (proporción internacional normatizada), que se señala a continuación:

#### INDICES DE ANTICOAGULACION

GRUPO DE PACIENTES	INDICE DE ANTICOAGULACION
1	1.5 a 1.9
2	2.0 a 2.5
3	2.6 a 3.5

INR se refiere al valor de laboratorio que mide la intensidad bioquímica del efecto anticoagulante de la acenocumarina, y se obtiene de la siguiente manera:

ISI

TIEMPO DE PROTROMBINA DEL PACIENTE

INR

---

TIEMPO TESTIGO DE PROTROMBINA DEL TESTIGO

ISI= Índice de sensibilidad de la tromboplastina empleada, dato referido por las compañías que venden el producto.

#### ESQUEMA DE INICIO DE ANTICOAGULANTES ORALES:

La experiencia Institucional se basa en el empleo de **ACENOCUMARINA**, por lo tanto queda excluido de cualquier comentario el empleo de la Warfarina sódica.

DIA 0: Efectuar la determinación del tiempo de protrombina (TP), que será utilizado como

Valor basal. Administrar cuatro miligramos de acenocumarina por vía oral u 8 mg

Si la paciente pesa más de 80 kg.

DIA 1: 4 mg de acenocumarina por vía oral.

DIA 2: 2 mg de acenocumarina por vía oral.

DIA 3: Determinar el TP a las 8.00 AM, y ajustar la dosis de acenocumarina de acuerdo

presencia de neoplasia, infección agregada, obesidad, insuficiencia venosa, administración de estrógenos embarazo y puerperio.

Según sea la indicación para el empleo de anticoagulantes orales, se usará un nivel de anticoagulación diferente denominada INR (proporción internacional normatizada), que se señala a continuación:

#### INDICES DE ANTICOAGULACION

GRUPO DE PACIENTES	INDICE DE ANTICOAGULACION
1	1.5 a 1.9
2	2.0 a 2.5
3	2.6 a 3.5

INR se refiere al valor de laboratorio que mide la intensidad bioquímica del efecto anticoagulante de la acenocumarina, y se obtiene de la siguiente manera:

**ISI**

**TIEMPO DE PROTROMBINA DEL PACIENTE**

**INR** \_\_\_\_\_

**TIEMPO TESTIGO DE PROTROMBINA DEL TESTIGO**

ISI= Índice de sensibilidad de la tromboplastina empleada, dato referido por las compañías que venden el producto.

#### ESQUEMA DE INICIO DE ANTICOAGULANTES ORALES:

La experiencia Institucional se basa en el empleo de **ACENOCUMARINA**, por lo tanto queda excluido de cualquier comentario el empleo de la Warfarina sódica.

DIA 0: Efectuar la determinación del tiempo de protrombina (TP), que será utilizado como

Valor basal. Administrar cuatro miligramos de acenocumarina por vía oral u 8 mg

Si la paciente pesa más de 80 kg.

DIA 1: 4 mg de acenocumarina por vía oral.

DIA 2: 2 mg de acenocumarina por vía oral.

DIA 3: Determinar el TP a las 8.00 AM, y ajustar la dosis de acenocumarina de acuerdo

A los siguientes criterios:

- Si el TP reporta un INR igual a los valores deseados, se mantiene la dosis al día 2.
- Si el TP reporta un INR menor al deseado, dar 3 o 4 mg de acenocumarina.
- Si el TP reporta un INR por encima del valor deseado, se disminuye la dosis de acenocumarina a 1 mg.

Los ajustes subsecuentes en la dosis de acenocumarina, se harán con base en los datos de hemorragia relacionados con el efecto anticoagulante y no exclusivamente a los datos de laboratorio.

DIA 4: Misma dosis que el día 3.

DIA 5: Determinar el TP a las 8.00 AM y ajustar la dosis de acenocumarina de acuerdo

A los siguientes criterios:

- Si el TP reporta INR igual al de los valores deseados se mantiene dosis del día 4.
- Si el TP reporta un INR menor al deseado, se aumenta 1 mg de acenocumarina y en días alternos se administra dosis previa.
- Si el TP reporta un INR por encima del valor deseado, se disminuye la dosis de acenocumarina 1 mg y se alterna con dosis previa.

## **MANTENIMIENTO.**

Generalmente esta fase es en pacientes externas: Se realiza una determinación semanal del TP durante el primer mes o cada 15 días durante los meses posteriores o antes de estas fechas si se presentan datos de hemorragia. Cuando la anticoagulación se indique como profilaxis, el tiempo de administración de la acenocumarina se limita al tiempo en que dure el riesgo de la enfermedad tromboembólica.

Cuando la anticoagulación se indique como parte del tratamiento de la enfermedad tromboembólica, debe de mantenerse un periodo de 3 a 6 meses, después de que han desaparecido los síntomas relacionados o que se haya resuelto el factor condicionante.

Este esquema de tratamiento contempla la anticoagulación de manera inmediata, ante la evidencia clínica de trombosis y a las pacientes incluidas en los grupos II y III en donde se requiere un efecto moderado a intenso de anticoagulación. La heparinización se lleva a cabo de la siguiente manera:

### **ANTICOAGULANTES ORALES DURANTE EL TRABAJO DE PARTO.**

Las pacientes que han llevado un adecuado control de su régimen anticoagulante durante el embarazo, se debe de programar la finalización del evento obstétrico. En otros casos, es posible efectuar el cambio de anticoagulantes en pacientes ambulatorias y en casos específicos se internará la paciente durante 3 a 5 días para el cambios. La paciente embarazada que recibe anticoagulantes y no ha llevado control en la etapa final las recomendaciones de manejo son las siguientes:

- Si acude con trabajo de parto activo, suspender la dosis de acenocumarina.
- Efectuar un TP y si el INR es superior al limite recomendado, se aplican 25 – 50mg de Vitamina K en infusión endovenosa muy lenta.
- A las ocho horas de la resolución del embarazo y si no existen complicaciones hemorrágicas que lo contraindiquen, se reinicia con acenocumarina a la dosis con la que la paciente ingresó en el trabajo de parto.
- De manera alterna se puede emplear heparina de bajo peso molecular 7,500 IU por vía subcutánea, manteniendole TTP 1.5 veces su valor basal en los casos en que se prolongue la estancia intrahospitalaria.

### **HEPARINIZACION.**

- Se obtiene estudios basales de TTP y cuenta plaquetaria.
- Se aplica heparina endovenosa en infusión continua ( se prefiere IV por la facilidad de revertir su efecto), con dosis iniciales de 24,000 a 40,000 IU día ( 1,000 UI horarias), diluidas en solución salina al 0.9%

- Se mantiene el TTP a 1.5 veces su valor basal o 2.5 veces el valor basal si se desea un efecto intenso de anticoagulación. Los estudios de control se efectuarán diariamente recolectando la muestra de sangre a las 8 hrs AM.
- En caso de complicaciones hemorrágicas o sobre efecto de la heparina, ( TTP 2.5 veces su valor) se reduce la dosis de anticoagulante, se transfunde plasma fresco congelado, se neutraliza la heparina con sulfato de protamina con 0.6 a 1 U/ml hasta obtener los valores de TTP al nivel deseado.

En el esquema tradicional de alternancia, durante las primeras 12 semanas de la gestación la paciente recibe heparina de bajo peso molecular, de la semana 12 a la 37, se administran anticoagulantes orales a las dosis requeridas, y posterior a la semana 37 se efectúa el cambio de heparina vía subcutánea en el término de una semana, una vez que se ha revertido de manera natural el efecto de la acenocumarina, se programa para la terminación del evento obstetrico.

## **ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.**

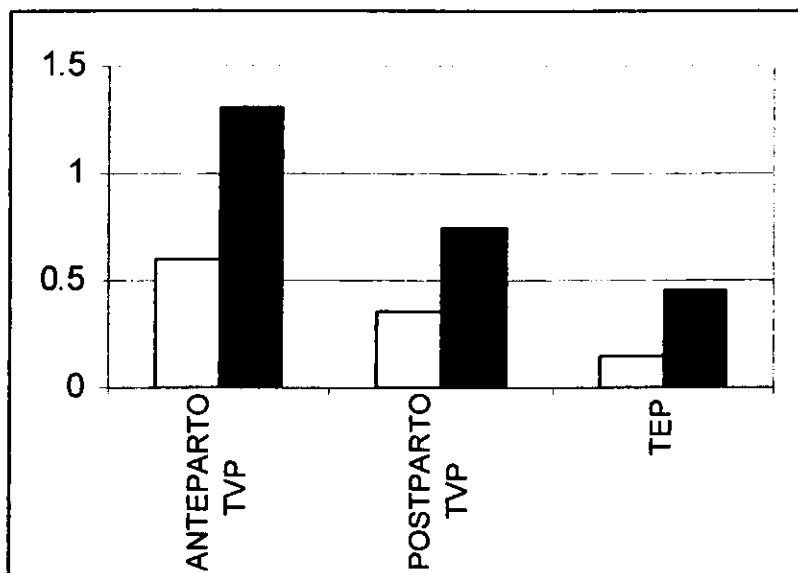
### **INCIDENCIA DE LA TROMBOSIS VENOSA ASOCIADA CON EL EMBARAZO.**

En el Reino Unido, desde 1952 se tienen reportes sobre las complicaciones fatales de la Tromboembolia Pulmonar. Desde 1950 hasta nuestros días, esta incidencia ha ido cayendo dramáticamente, sin embargo, la tromboembolia pulmonar ( TEP) sigue siendo una causa importante de mortalidad materna (1). En 1996, Greer publicó un estudio donde comparó el número de muertes por TEP posterior a cesarea y a parto, reportando un cálculo aproximado de 26 a 1 la frecuencia de presentación. La mayoría de estas muertes ocurrieron en las 2 primeras semanas del puerperio, pero una proporción significativa se complicó de la 2a. a la 6a. semana posterior a la resolución del embarazo. Por lo anterior muchos de estos eventos se presentaron fuera del hospital, con dificultad para captar los casos, con lo anterior las medidas preventivas en el puerperio, se incrementaron.(1)

En contraste con la TEP, la trombosis venosa profunda (TVP) durante el embarazo es más difícil estimar su incidencia, debido a la falta de estudios o técnicas diagnósticas durante el embarazo y el puerperio. Cuando se realiza el diagnóstico por clínica se ha estimado una incidencia de TVP de 0.05 a 1.8%, incrementandose entre 0.08% y 1.2% posterior al parto y de 2.2% a 3% posterior a cesarea (1,2). Sin embargo en Estados Unidos el diagnóstico clínico no tiene ninguna validez. En un estudio Suizo el cual confirmó el diagnóstico clínico de forma objetiva ( es decir utilizaron pletismografía, termografía y venografía) encontraron una incidencia de 0.07% ( 5 ). Un estudio retrospectivo de 35 000 embarazos en el Hospital Queen Charlotte en Londres, encontró una incidencia de TVP y TEP de 0.09% (3).

En un estudio reciente, que se llevó a cabo en Escocia, sobre la incidencia y el patrón de las complicaciones tromboembólicas en pacientes embarazadas de 1983 a 1992, donde se juntaron todas las maternidades, se reportaron 645,663 nacimientos. Cerca de 44,000 mujeres tenían alrededor de 35 años, y más de 90,000 pacientes de este grupo de edad, terminaron en cesarea. Se reporta una incidencia de TVP durante el embarazo de 0.615 por mil nacimientos en pacientes menores de 35 años, sin embargo en pacientes mayores de 35 años esta incidencia aumentó a 1.216 por mil nacimientos. En general, los factores más importantes relacionados a TVP y TEP en este estudio fueron la edad mayor a 35 años, la interrupción del embarazo por cesarea y la cesarea de emergencia (1,6).

Figura I. Incidencia de trombosis venosa profunda.



<35años > 35 años. Incidencia específica de trombosis venosa profunda en el embarazo en Escocia 1983-1992. (1)

Otros estudios, se ha reportado que la mayoría de los eventos tromboembólicos, se presentan durante el embarazo (4); una revisión de 169,776 embarazos en una periodo de 2 años, se encontró que el 75% de las TVP se presentaban anteparto, donde el 51% se

presentaban alrededor de las 15 semanas de gestación. En contraste el 66% de TEP se presentaban en el puerperio principalmente posterior a cesarea. Otros estudios han enfatizado que hay una distribución igual de TVP al final del tercer trimestre del embarazo. (1, 5,6)

### **PATOGENESIS.**

Los tres componentes de la triada de Virchow son importantes considerarlos en la patogénesis de la trombosis en el embarazo y el puerperio. Existen cambios importantes en la fisiología del sistema de coagulación, el flujo venoso se encuentra alterado y el trauma del sistema venoso se puede presentar en el transcurso del parto vaginal con el paso de la cabeza a través de la pelvis. Al igual que el trauma se puede exacerbar durante la cesarea. El efecto total de estos cambios incrementan el potencial trombótico el cual es más marcado al final del embarazo y en el puerperio (7). Existe un incremento significativo en los factores procoagulantes como en factor Von Willebrand, Factor VIII, factor V, y fibrinógeno, que se presentan junto con una resistencia adquirida de anticoagulantes endógenos, activación de proteína C, y una reducción de proteína S, cofactor de la proteína C (7,8). Estos cambios representan la preparación fisiológica del cambio hemostático para el parto. La estasis venosa se presenta en el embarazo al final del primer trimestre y con un nadir a las 36 semanas de gestación.(6)

Recientemente se ha iniciado el uso del doppler color, donde se ha mostrado una reducción muy importante de la velocidad del flujo sanguíneo, el cual es evidente al inicio del segundo trimestre con un nadir de la semana 34 hasta el final del embarazo y regresando a valores normales en la sexta semana posterior al término del embarazo ( 9,10). Estos cambios en la velocidad de flujo y el aumento del diámetro mayor de las venas de las piernas se encuentran alterados de forma importante; por ejemplo, el diámetro de la vena femoral incrementa de 9.1 mm a 12.7 mm al término, donde la velocidad de flujo cae de 14.8 cm/seg al principio del embarazo hasta 4.5 cm/seg en el tercer trimestre. En general la vena femoral común izquierda tiene un diámetro significativamente mayor y más lento



que el de la derecha. En mujeres no embarazadas, 55% de la TVP afecta la pierna izquierda, en el embarazo aumenta hasta un 85% ( 1,6,11 ). Esto puede ser debido a la compresión de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha y la arteria ovárica, la cual cruza a la vena solo del lado izquierdo. Además debemos hacer mención que la mayoría de las TVP asociadas al embarazo son en el segmento ileofemoral más que a nivel poplíteo.

Otros factores de riesgo de Trombosis durante el embarazo son la restricción de la actividad, la obesidad, asociados con hospitalización, descanso en cama por complicaciones del embarazo como la hipertensión, y donde se incrementa el riesgo de interrupción del embarazo por cesarea, descanso prolongado en el puerperio, hemorragia, sépsis, multiparidad y edad materna avanzada entre otras. (1,11,29)

#### **TROMBOFILIAS CONGENITAS.**

Los defectos hereditarios, los cuales se encuentran asociados con trombosis venosa familiar, podemos mencionar a la deficiencia de antitrombina (AT), proteína C (PC) o proteína S (PS) y la mutación del FV Leiden, el gen variante de la protrombina y la homocigocidad de la variante termolábil de la metilenoetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) (12). Todos estos defectos son muy comunes, pero existe evidencia que la trombofilia congénita es un defecto multigénico y las anomalías en la AT, o en el sistema PC- PS representan solo una parte de la predisposición a presentar trombosis en familias sintomáticas (13).

La trombosis, es una de las causas más importantes de morbi-mortalidad materna. Aún el embarazo normal debe de considerarse como un riesgo trombotico adquirido por los cambios que se presentan en la coagulación y fibrinólisis guiando a la hipercoagulabilidad. El posible rol de la trombosis en la patogénesis de otras complicaciones durante el embarazo por ejemplo en la pérdida fetal recurrente, el retardo en el crecimiento intrauterino y la preeclampsia son temas que se están asociando actualmente (12,30).

El riesgo de trombosis venosa con una trombofilia asociada dependerá del defecto trombofilico de base, historia de eventos trombóticos y factores de riesgo adicionales. Como Rosendaal (13) ha hecho notar, la trombosis es ahora considerada como una enfermedad "multicausal", resultado de la interacción entre factores congénitos y factores adquiridos.

La antitrombina es una glicoproteína de cadena simple la cual pertenece a la superfamilia de los inhibidores de la proteasa serina. Se sintetiza en el hígado, y es el inhibidor primario de la trombina, además de que inhibe a otras proteasas envueltas en la coagulación ( F Xa , IXa Xla XIIa calicreína). El gen que codifica a la antitrombina se ha localizado en el cromosoma 1 (14) . Existen 2 tipos de deficiencia de antitrombina, el tipo I, es secundario a una reducción tanto a nivel funcional como inmunológico. El tipo II, es secundario a uno o varios defectos funcionales. Se conocen más de 39 mutaciones distintas y 9 deleciones parciales o completas en el gen. La deficiencia de antitrombina en la población general es rara, se ha detectado que es 1 en 5000 individuos la tipo I, y la tipo II es alrededor de 1.45 por 1000 individuos (14,15).

La proteína C ( PC) es una glicoproteína K dependiente, que es sintetizada en el hígado. Durante la coagulación, la PC, puede activar a la trombina por la unión de Arg 169- Leuc 170. Esta reacción que normalmente es muy lenta, puede acelerarse por la unión de trombina a trombomodulina, un receptor de membrana de las células endoteliales. La PC activada, inactiva a los cofactores Va y VIIIa. Para que su función sea eficiente, necesita formar un complejo con la PS (16). A parte de estas propiedades anticoagulantes, la PCA tiene propiedades antifibrinolíticas y antiinflamatorias. La deficiencia de proteína C es más frecuente, se ha encontrado en 1 de cada 500 individuos sanos. En 1994, se demostró que alrededor del 20% de las mujeres con su primer episodio de trombosis venosa, tenían una pobre respuesta anticoagulante a la PCA (16,17). Posteriormente, se demostró que estas mujeres tenían un punto de mutación en el gen que codificaba al factor V. Esta mutación es una sustitución de arginina por glicina en la posición 506 del factor V. Por lo anterior esta mutación es más resistente a la degradación de la PCA, por lo que individuos con factor V

Leiden, aunque no hayan presentado cuadro de trombosis, parece ser que tienen una producción excesiva de trombina y por lo anterior una tendencia relativamente mayor a la trombosis. La deficiencia de la proteína S es menos común, pero se sabe, que la PS es un cofactor de la PC que ayuda a la inactivación del factor Va y VIIIa (17).

También se han descrito alteraciones en la protrombina, existe una mutación, como resultado de la sustitución de Glicina por Arginina en la posición 20210 del gene de la protrombina, con lo que se elevan los niveles de protrombina. El mecanismo por el cual se elevan los niveles, e incluso el riesgo aumentado de trombosis aún se desconoce. Existen pocos datos sobre la prevalencia racial de esta mutación, lo que se sabe es que es muy baja en no caucásicos. (14,18)

La hiperhomocistinemia, es una elevación plasmática de homocisteína que al parecer incrementa el riesgo tanto de trombosis arterial como venosa. El metabolismo de la homocisteína es regulada por dos caminos: remetilación a metionina, y tras-sulfuración a cisteína. La conversión de homocisteína a metionina se lleva a cabo a través de la vitamina B12, y dentro de todo este mecanismo interfiere la enzima metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), donde se ha descrito una mutación en la posición 677. Por lo tanto esta alteración provoca que los niveles de homocisteína se encuentren elevados, y más si existe deficiencia de folatos. Esta alteración es frecuente en la población en el Reino Unido, se reporta que hasta un 11% de la población normal la presenta (12,14,19).

En estudios anteriores, se estimó que el riesgo de tromboembolismo durante el embarazo en mujeres con deficiencia de antitrombina sin tratamiento anticoagulante era por arriba del 60% (20) pero actualmente se sabe que la incidencia es menor (21), ya que familias sintomáticas mostraron que la incidencia de trombosis era entre el 32 % y el 44%. Mujeres embarazadas con anomalías en PC y PS, el riesgo es menor que para las pacientes con deficiencia de antitrombina, y la trombosis pos parto es más común que la anteparto. El riesgo trombosis en el embarazo es de 3 a 10% para deficiencia de PC y de 0 a

6% para la PS. En el puerperio el riesgo es de 7 a 19% para la PC y de 7 a 22% para la PS. (21)

En 1997, se realizó un estudio retrospectivo en 72,000 mujeres embarazadas con trombosis (6), donde se realizaron estudios para detectar trombofilias. La prevalencia de trombofilia congénita en esta población estaba bien establecida, y los investigadores estimaron que el riesgo de trombosis en el embarazo era de 1 en 437 para el factor V Leiden, 1 en 113 para la deficiencia de PC, y 1 en 2.8 para la deficiencia de antitrombina tipo I (cuantitativa), 1 en 42 para la tipo II (cualitativa) (6). Por lo anterior es importante la información sobre la historia natural de estas alteraciones antes y durante el embarazo para iniciar de una forma correcta y temprana un tratamiento trombo-profiláctico.

### **TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS.**

La trombofilia adquirida se define como un estado adquirido de hipercoagulabilidad asociado con un incremento en el riesgo de trombosis (22). Dentro de estas alteraciones se encuentra el Síndrome Antifosfolípido (SAF), el cual hasta el momento no tiene una definición totalmente aceptada, se puede considerar como una combinación al menos de una característica clínica, (aborto de repetición, trombocitopenia, trombosis arterial o venosa, livedo reticulares etc.) en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Los anticuerpos antifosfolípido se han observado del 2 al 6% en la población normal y hasta en un 30% en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Se sabe claramente que existen otros factores a los anticuerpos que son necesarios para que el síndrome se desarrolle, por lo que es imposible predecir que pacientes con anticuerpos antifosfolípidos van a presentar trombosis (23). El riesgo de trombosis recurrente en pacientes con SAF es alto. El nivel de riesgo varía según algunos reportes entre el 22 % y 69 %. El tipo de trombosis es predictivo; en un análisis retrospectivo de pacientes con SAF y trombosis

6% para la PS. En el puerperio el riesgo es de 7 a 19% para la PC y de 7 a 22% para la PS. (21)

En 1997, se realizó un estudio retrospectivo en 72,000 mujeres embarazadas con trombosis (6), donde se realizaron estudios para detectar trombofilias. La prevalencia de trombofilia congénita en esta población estaba bien establecida, y los investigadores estimaron que el riesgo de trombosis en el embarazo era de 1 en 437 para el factor V Leiden, 1 en 113 para la deficiencia de PC, y 1 en 2.8 para la deficiencia de antitrombina tipo I (cuantitativa), 1 en 42 para la tipo II (cualitativa) (6). Por lo anterior es importante la información sobre la historia natural de estas alteraciones antes y durante el embarazo para iniciar de una forma correcta y temprana un tratamiento trombo-profiláctico.

### **TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS.**

La trombofilia adquirida se define como un estado adquirido de hipercoagulabilidad asociado con un incremento en el riesgo de trombosis (22). Dentro de estas alteraciones se encuentra el Síndrome Antifosfolípido (SAF), el cual hasta el momento no tiene una definición totalmente aceptada, se puede considerar como una combinación al menos de una característica clínica,( aborto de repetición, trombocitopenia, trombosis arterial o venosa, livedo reticulares etc.) en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Los anticuerpos antifosfolípido se han observado del 2 al 6% en la población normal y hasta en un 30% en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Se sabe claramente que existen otras factores a las anticuerpos que son necesarios para que el síndrome se desarrolle, por lo que es imposible predecir que pacientes con anticuerpos antifosfolípidos van a presentar trombosis (23). El riesgo de trombosis recurrente en pacientes con SAF es alto. El nivel de riesgo varía según algunos reportes entre el 22 % y 69 %. El tipo de trombosis es predictivo; en un análisis retrospectivo de pacientes con SAF y trombosis

mostró que una trombosis venosa era seguida de otra trombosis venosa en un 76% y la trombosis arterial era seguida de otra trombosis arterial hasta un 93% de los casos.(24)

Tabla II. Estados de trombofilia adquirida.

<b>ESTADOS DE TROMBOFILIA ADQUIRIDA.</b>
➤ Síndrome antifosfolípido
➤ Enfermedades autoinmunes
Lupus eritematoso sistémico
Colitis ulcerativa
➤ Alteraciones Endocrinas
Diabetes mellitus
Síndrome de Cushing
➤ Problemas Hematológicos
Desorden mieloproliferativo ( policitemia vera)
➤ Otros
Síndrome nefrótico
Enfermedad hepática
Trombocitopenia inducida por Heparina
Hipertensión pulmonar
Cáncer
Anticonceptivos orales, principalmente los de 3a. generación

El SAF, es importante en la Obstetricia, porque se asocia a pérdida fetal recurrente, preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino y con trombosis. Esta condición tiene implicaciones a largo plazo ya que se debe llevar seguimiento en embarazos subsecuentes, y en la anticoncepción con la posibilidad de anticoagulación a largo plazo. La proporción de trombosis en pacientes embarazadas secundario a SAF varía según la población, pero en pacientes Caucásicas, 1 de cada 125 casos de trombosis se asocia a SAF. (22) La trombosis

asociada con el SAF puede ser venosa o arteria, con relación 2:1, aunque la trombosis se presenta comunmente en los miembros inferiores, se han reportado en sitios atípicos como a nivel adrenal, axilar, hepático, renal y ocular. La trombosis arterial puede afectar vasos intracraniales, con cuadros de ataques isquémicos, o accidentes cerebrovasculares, y si es recurrente con multiples infartos, demencia o psicosis. La trombosis arterial suele presentarse a nivel de arterias coronarias, a nivel de retina mesenterio y en vasos periféricos(25).

La patogénesis de la trombosis en el SAF aún no se ha demostrado de forma convincente y es difícil de entender, ya que se ven alterados varios procesos. Entre los muchos mecanismos trombotogénicos asociados con el SAF el más consistente y reproducible es el que envuelve a la inhibición de la proteína C. La proteína C es una glicoproteína del plasma vitamina K dependiente que circula como un precursor de la serina proteasa. La activación de la PC, se presenta cuando la trombina se une a la trombomodulina y entonces expresa una proteína de superficie en las células del endotelio vascular. La unión trombomodulina trombina tiene actividad procoagulante, y esta es inhibida con la activación de la proteína C (PC) . Cuando la PC se activa, actúa como anticoagulante por la inactivación proteolítica de los factores Va y VIIa, por lo que se limita la producción de trombina. Una inactivación más eficiente de los factores Va y VIIa se realiza a través de la activación de la proteína S otra glicoproteína K dependiente. La inhibición de ambas, es decir de la activación de la PC y la función de la PC activada se asocian con el SAF, (27) se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolípidos son responsables de reducir el efecto de la PC activada, es decir actuando como una alteración congénita de resistencia de la PC. Ginsberg mostró que el anticoagulante lúpico se asocia fuertemente con trombosis presentandose hasta en un 14% (25). Se sabe que pacientes con anticoagulante lúpico ( AL) tienen 10 veces más riesgo de trombosis que pacientes sin AL, y pacientes con altos niveles de anticuerpos anticardiolipina principalmente IgG tiene 3 veces más riesgo de trombosis, que pacientes sin estos anticuerpos (26).

## **TROMBOFILIA, RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y PREECLAMPSIA.**

Las complicaciones obstetricas como preeclampsia severa, desprendimiento de placenta, retardo en el crecimiento intrauterino y muerte fetal, contribuyen en forma importante en la morbi – mortalidad materna y fetal. Las causas se desconocen pero se han asociado con trombosis de las arterias espirales o intervellas y a una inadecuada perfusión placentaria. Algunas trombofilias, se han asociado al incremento en el riesgo de presentación de estas alteraciones durante el embarazo (29).

Quizá la preeclampsia se asocia con daño vascular, el cual se asocia con alteraciones en la coagulación, y aquí es donde el rol de las trombofilias pueden jugar un papel. Dekker y colaboradores realizaron un estudio en 101 pacientes con historia de preeclampsia y encontraron que el 15% de estas mujeres tenían resistencia a la PC activada. (30). Encontraron además que el 25% de estas mujeres tenían un prevalencia de deficiencia de proteína S y que el 18% de las pacientes tenían resultado positivo a la prueba de metionina, el cual estimaba posibilidad de hiperhomocistinemia. De estas pacientes 30% tenían anticuerpos anticardiolipina. En general las pacientes tenían alteraciones combinadas, pero la combinación más recurrente fue la deficiencia de PS y el incremento de anticuerpos antifosfolípidos. De Vries y colegas estudiaron 62 pacientes con desprendimiento de placenta, muerte fetal, o retardo en el crecimiento intrauterino, donde encontraron que el 65% 56% y el 85% respectivamente tenían alteraciones trombofílicas (31).

Dizon-Townson y colegas, realizaron un estudio de caso control, donde mostraron que el 8.9% de las mujeres con preeclampsia severa eran heterocigotos para la mutación del F V Leiden, comparado con 4.2% de los controles (32). Kupferminc y colaboradores en un estudio caso control mostró que de 110 mujeres con complicaciones obstetricas el 52% tenían al menos 1 de tres mutaciones comparadas con el 17% de pacientes control. La



mutación del factor V se detectó en 20% , la alteración del gene de la metilendetrahidrofolato reductasa se encontró en el 22% y la alteración en la protrombina se encontró en el 10% de las pacientes (29). En otros estudios se ha observado que la pacientes homocigotas al factor MTHFR complicadas con preeclampsia tienen un porcentaje mucho más alto de presentación comparadas con los controles, y estos hallazgos sugieren que la hiperhomocistinemia puede ser un factor de riesgo para la preeclampsia probablemente por los efectos tóxicos de la homocisteína sobre el endotelio. Por lo tanto se recomienda medir los niveles de ácido fólico Vitamina B6 y Vitamina B12 en pacientes con complicaciones durante el embarazo .(33)

### **DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR.**

El diagnóstico adecuado de TVP y TEP es importante porque el tratamiento puede salvarle la vida a la madre y al feto; el uso inadecuado de los anticoagulantes, expone a la madre y al feto a hemorragias y a otros riesgos .

Se dice en la literatura Norte Americana que el diagnóstico clínico de la TVP tiene poca sensibilidad y especificidad ( 28,34 ), sin embargo en países como el nuestro donde existen límites en el uso y carencias de tecnología diagnóstica, donde la venografía, pletismografía, reografía, resonancia magnética entre otras, no están al alcance de Instituciones como la nuestra, además son procedimientos caros para las pacientes, por lo que, la clínica y el ultrasonido doppler son las mejores armas diagnósticas con las que contamos en el medio.

Aunque la venografía ascendente es el “ estandar de oro” para el diagnóstico de la TVP, tiene varias limitaciones, ya que del 10 al 30% de los venogramas fallan en visualizar algunos segmentos del sistema venoso, además que la mayoría de las TV durante el embarazo se presentan a nivel del segmento ileofemoral ( 35,36). El riesgo asociado con la venografía incluye dolor al tiempo de la inyección del contraste, hipersensibilidad al medio,

mutación del factor V se detectó en 20% , la alteración del gene de la metilnetetrahidrofolato reductasa se encontró en el 22% y la alteración en la protrombina se encontró en el 10% de las pacientes (29). En otros estudios se ha observado que la pacientes homocigotas al factor MTHFR complicadas con preeclampsia tienen un porcentaje mucho más alto de presentación comparadas con los controles, y estos hallazgos sugieren que la hiperhomocistinemia puede ser un factor de riesgo para la preeclampsia probablemente por los efectos tóxicos de la homocisteína sobre el endotelio. Por lo tanto se recomienda medir los niveles de ácido fólico Vitamina B6 y Vitamina B12 en pacientes con complicaciones durante el embarazo .(33)

### **DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR.**

El diagnóstico adecuado de TVP y TEP es importante porque el tratamiento puede salvarle la vida a la madre y al feto; el uso inadecuado de los anticoagulantes, expone a la madre y al feto a hemorragias y a otros riesgos .

Se dice en la literatura Norte Americana que el diagnóstico clínico de la TVP tiene poca sensibilidad y especificidad ( 28,34 ), sin embargo en países como el nuestro donde existen límites en el uso y carencias de tecnología diagnóstica, donde la venografía, pletismografía, reografía, resonancia magnética entre otras, no están al alcance de Instituciones como la nuestra, además son procedimientos caros para las pacientes, por lo que, la clínica y el ultrasonido doppler son las mejores armas diagnósticas con las que contamos en el medio.

Aunque la venografía ascendente es el “ estandar de oro” para el diagnóstico de la TVP, tiene varias limitaciones, ya que del 10 al 30% de los venogramas fallan en visualizar algunos segmentos del sistema venoso, además que la mayoría de las TV durante el embarazo se presentan a nivel del segmento ileofemoral ( 35,36). El riesgo asociado con la venografía incluye dolor al tiempo de la inyección del contraste, hipersensibilidad al medio,

y extravasación del medio con daño a la piel del pie. Pueden presentarse trombosis posterior a la venografía, ya que tiene un efecto irritante y es un medio hiperosmolar en el endotelio venoso. En cuanto al riesgo sobre el feto, se ha demostrado que con protección unilateral, la venografía expone al feto a menos de 0.05 rads (28).

El ultrasonido Doppler, ofrece una forma no invasiva de confirmar el diagnóstico de TVP y es ahora la primera elección diagnóstica para la TVP y el embarazo. El trombo en el vaso, se visualiza en el segmento ocluido, pero es difícil de interpretar si no se tiene experiencia. (37) La presencia de un trombo intraluminal puede confirmarse con una ligera compresión sobre el vaso con el transductor. Si no hay trombo, entonces se observa la coaptación de las paredes de las venas. La técnica de compresión es la principal forma de realizar el diagnóstico de TVP con el ultrasonido, y se pueden examinar las venas desde el ligamento inguinal a la bifurcación de la vena poplitea (37,38). Se ha demostrado una sensibilidad en pacientes no embarazadas de 95% y especificidad de un 98% (39).

#### **ANTICOAGULANTES EN EL EMBARAZO.**

Las indicaciones para el uso de una terapia anticoagulante durante el embarazo, incluye la presentación de TVP en pacientes con trombofilia familiar o trombosis venosas previa, tratamiento de TVP aguda, y prevención de embolismo sistémico en pacientes con prótesis valvulares. Además que la heparina y el ácido acetil salicílico, se ha utilizado en pacientes con SAF para prevenir el retardo en el crecimiento intrauterino y la pérdida fetal de repetición.

#### **EFFECTOS DE LA HEPARINA.**

La heparina es un sulfatado heterogéneo, con una cadena larga de ácido glicosaminoglicano que se extrae de la carne de vaca, pulmón del puerco o gato. Esta funciona como un cofactor catalítico para una inhibición endógena de la proteasa serina llamada antitrombina. La heparina ejerce un efecto con un cambio en la configuración molecular de la antitrombina, por lo que incrementa la capacidad para neutralizar la

y extravasación del medio con daño a la piel del pie. Pueden presentarse trombosis posterior a la venografía, ya que tiene un efecto irritante y es un medio hiperosmolar en el endotelio venoso. En cuanto al riesgo sobre el feto, se ha demostrado que con protección unilateral, la venografía expone al feto a menos de 0.05 rads (28).

El ultrasonido Doppler, ofrece una forma no invasiva de confirmar el diagnóstico de TVP y es ahora la primera elección diagnóstica para la TVP y el embarazo. El trombo en el vaso, se visualiza en el segmento ocluido, pero es difícil de interpretar si no se tiene experiencia. (37) La presencia de un trombo intraluminal puede confirmarse con una ligera compresión sobre el vaso con el transductor. Si no hay trombo, entonces se observa la coaptación de las paredes de las venas. La técnica de compresión es la principal forma de realizar el diagnóstico de TVP con el ultrasonido, y se pueden examinar las venas desde el ligamento inguinal a la bifurcación de la vena poplitea (37,38). Se ha demostrado una sensibilidad en pacientes no embarazadas de 95% y especificidad de un 98% (39).

#### **ANTICOAGULANTES EN EL EMBARAZO.**

Las indicaciones para el uso de una terapia anticoagulante durante el embarazo, incluye la presentación de TVP en pacientes con trombofilia familiar o trombosis venosas previa, tratamiento de TVP aguda, y prevención de embolismo sistémico en pacientes con prótesis valvulares. Además que la heparina y el ácido acetil salicílico, se ha utilizado en pacientes con SAF para prevenir el retardo en el crecimiento intrauterino y la pérdida fetal de repetición.

#### **EFFECTOS DE LA HEPARINA.**

La heparina es un sulfatado heterogéneo, con una cadena larga de ácido glicosamínico que se extrae de la carne de vaca, pulmón del puerco o gato. Esta funciona como un cofactor catalítico para una inhibición endógena de la proteasa serina llamada antitrombina. La heparina ejerce un efecto con un cambio en la configuración molecular de la antitrombina, por lo que incrementa la capacidad para neutralizar la

trombina, el factor Xa, IXa XIa y XIIa (40). La Heparina no cruza la placenta y por lo anterior no produce complicaciones fetales, sin embargo una revisión sobre la terapia anticoagulante durante el embarazo, concluye que el uso de anticoagulantes está asociado con un pronóstico fetal adverso en aproximadamente un tercio de los casos (41), sin embargo existen estudios donde la presencia de aborto espontáneo, muerte fetal o neonatal y malformaciones, se presentan al igual que en poblaciones no tratadas con heparina (42).

Dentro de los riesgos del uso de heparina, se encuentra el sangrado, donde el riesgo de sangrado se relaciona con la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. Las reacciones de hipersensibilidad a la heparina, son raras, Las reacciones en la piel incluyen, eritema, placas de infiltración en el sitio de aplicación, urticaria. El rash produce prurito en el sitio de aplicación. Otra complicación que se presenta con el uso de heparina es la trombocitopenia, que es rara, pero potencialmente peligrosa (46). Del 5 al 10% de pacientes tratadas con heparina estandar desarrollan cuentas bajas de plaquetas, menor a 150,000. Existen dos formas de que se presente trombocitopenia, la primera es una reacción no idiosincrática de poca importancia clínica, y la segunda es más tarde de 6 a 10 días, con una respuesta idiosincrática mediada por inmunidad, la cual es más seria y se asocia con trombosis paradógica (42,46).

Otra de las complicaciones por el uso de heparina es la osteoporosis, ya que existe una reducción en la densidad del hueso que afecta más al hueso a nivel trabecular que cortical. La patogénesis se desconoce, pero un probable mecanismo puede ser que la heparina tenga un efecto directo sobre las células del hueso causando una disminución en la actividad osteoblástica o incrementando la osteoclástica. La heparina puede inhibir la calcificación por una alta afinidad por los iones calcio. (48)

#### EFFECTO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

Los anticoagulantes orales, son componentes de la 4-hidroxicumarina, y produce su efecto anticoagulante por interferencia en la síntesis hepática de los factores de la

coagulación vitamina K-dependientes: factor II, VII, IX, X ( al igual que la proteína C y S) Los anticoagulantes orales, cruzan la placenta, y pueden provocar alteraciones en el sistema nervioso central y hemorragia fetal. En 1966, DiSaia, fue el primero en reportar múltiples anomalías congénitas debido al uso de warfarina en el embarazo, posteriormente se reportaron que las anomalías típicas que se presentaban era, hipoplasia nasal, epíffisis punteadas, anomalías en los ojos y retraso en el desarrollo. En una revisión de 418 nacimientos, donde se utilizaron los derivados de la cumarina Hall (41), reporta que se presentaron alteraciones en el 4% de todos los nacimientos; pero estas alteraciones se asociaban con la ingesta en el primer trimestre. Existe otro estudio por Itube-Alessio, donde reporta que en 72 nacimientos, el uso de warfarina en mujeres con prótesis valvulares, la embriopatía se presentó en un 28.6% de los infantes expuestos entre la 6a. y 12ava. Semana de gestación. (43)

Las anomalías del sistema nervioso central asociado con los anticoagulantes, incluyen, displasia de la línea media dorsal, con agenesia del cuerpo calloso, malformaciones Dandy-Walker, atrofia cerebelar media, displasia de la línea media ventral con atrofia óptica, ceguera y hemorragia (41). Sin embargo existen reportes donde no se presentan complicaciones con el uso de anticoagulantes entre la semana 12 y 37 , donde son reemplazados por heparina. Por lo anterior pacientes con riesgo de trombosis o con trombosis durante el embarazo donde es necesario su uso, se debe restringir al 2o. y 3er trimestre, y evitar en las primeras 12 semanas de gestación y cerca del nacimiento para evitar complicaciones maternas y fetales (47).

#### EFFECTOS DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.

Las Heparinas de bajo peso molecular ( HBPM), son fragmentos de heparina que se despolimerizan por una reacción química o enzimática de la heparina no fraccionada. Existen diferentes métodos de preparación , donde varían en su distribución, actividad específica, dosis etc. y aunque estas moléculas son más cortas y ligeras,( 4000 a 5000 Da) siguen siendo relativamente grandes por lo que no cruzan la placenta. Las HBPM, tienen ventajas durante el embarazo, por que su vida media permite una dosis diaria, además que

la biodisponibilidad es mayor después de la inyección subcutánea, ( 85% comparado con 10% de la heparina) y tiene una respuesta anticoagulante más predecible, no produce trombocitopenia (44,45). Se han realizado estudios en pacientes no embarazadas con HBPM, donde su efectividad y seguridad es mayor que la heparina estandar (44).

La HBPM se ha utilizado con gran éxito durante el embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido, anticoagulante lúpico, deficiencia de proteína C y S. Sin embargo una de las limitantes para su uso por temporadas largas de anticoagulación, es el costo.

### **TROMBOPROFILAXIS.**

Cuando se realiza el diagnóstico de TVP o TEP, el tratamiento debe de iniciarse de forma inmediata por 2 razones importantes: la primera es que se reduce la morbilidad y mortalidad que es alta sin o se da manejo. La segunda es que reduce la extensión de la trombosis venosa, y por lo tanto disminuye la morbilidad del síndrome post-trombótico de la pierna afectada, y esto es especialmente importante en las pacientes obstetricas, ya que la mayoría son pacientes jóvenes que pueden desarrollar síntomas de insuficiencia venosa a través de los años (47).

Mujeres con historia de trombosis en embarazos previos, tienen una incidencia de recurrencia del 4 al 15%, por lo anterior la profilaxis antenatal en estas mujeres se debe de iniciar lo antes posible, al menos dentro de las primaras 4 a 6 semanas de gestación; si la trombosis previa no se asocia con el embarazo, entonces la profilaxis debe de iniciarse alrededor de la semana 20 o antes en caso de riesgos adicionales. La tromboprofilaxis, también está indicada cuando existen factores de riesgo adicionales, como edad mayor de 35 años, la hiperemesis gravidica, pacientes obesas, con inmovilización por periodos largos, particularmente si tiene preeclampsia o alteraciones asociadas con trombosis como el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones. (16,28).

la biodisponibilidad es mayor después de la inyección subcutánea, ( 85% comparado con 10% de la heparina) y tiene una respuesta anticoagulante más predecible, no produce trombocitopenia (44,45). Se han realizado estudios en pacientes no embarazadas con HBPM, donde su efectividad y seguridad es mayor que la heparina estandar (44).

La HBPM se ha utilizado con gran éxito durante el embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido, anticoagulante lúpico, deficiencia de proteína C y S. Sin embargo una de las limitantes para su uso por temporadas largas de anticoagulación, es el costo.

### **TROMBOPROFILAXIS.**

Cuando se realiza el diagnóstico de TVP o TEP, el tratamiento debe de iniciarse de forma inmediata por 2 razones importantes: la primera es que se reduce la morbilidad y mortalidad que es alta sin o se da manejo. La segunda es que reduce la extensión de la trombosis venosa, y por lo tanto disminuye la morbilidad del síndrome post-trombótico de la pierna afectada, y esto es especialmente importante en las pacientes obstetricas, ya que la mayoría son pacientes jóvenes que pueden desarrollar síntomas de insuficiencia venosa a través de los años (47).

Mujeres con historia de trombosis en embarazos previos, tienen una incidencia de recurrencia del 4 al 15%, por lo anterior la profilaxis antenatal en estas mujeres se debe de iniciar lo antes posible, al menos dentro de las primaras 4 a 6 semanas de gestación; si la trombosis previa no se asocia con el embarazo, entonces la profilaxis debe de iniciarse alrededor de la semana 20 o antes en caso de riesgos adicionales. La tromboprofilaxis, también está indicada cuando existen factores de riesgo adicionales, como edad mayor de 35 años, la hiperemesis gravídica, pacientes obesas, con inmovilización por periodos largos, particularmente si tiene preeclampsia o alteraciones asociadas con trombosis como el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones. (16,28).



Pacientes con trombofilia congénita o adquirida, deben de recibir profilaxis antenatal, y la decisión dependerá del tipo de deficiencia y la historia previa (50). En pacientes con deficiencia de PC, PS, factor V Leiden el tratamiento convencional es utilizar heparina estandar o HBPM previo al embarazo. En mujeres con deficiencia de antitrombina, el riesgo es mucho mayor y las dosis de heparina deben de ajustarse desde el inicio y durante el transcurso del embarazo, principalmente al nacimiento donde el riesgo es mayor. Pacientes con trombofilia asintomáticas, necesitan consideraciones especiales, y por lo tanto deben de ser referidas a una unidad especial para el manejo de trombofilias en el embarazo.

La terapia anticoagulante para la tromboprofilaxis en el embarazo usualmente consiste en el uso de heparina estandar a dosis de 10,000 IU subcutáneas dos veces al día; debe de administrarse cada 12 horas para mantener el tiempo parcial de tromboplastina a 1.5 veces, o mantener los niveles de 0.1 a 0.2 IU por mililitro. El uso de la HBPM, durante el embarazo es atractivo, porque se puede administrar 1 vez al día y evitar complicaciones como la trombocitopenia y la osteoporosis. La dosis de HBPM es de 40 mg diarios de enoxaparina, o 5000 IU de dalteparine, y no existe la necesidad de ajustar dosis, unicamente en pacientes con peso menor a 50 Kg o más de 80 kg. Gibson y colegas reportaron que la HBPM, provee mejores concentraciones de antifactor Xa que la heparina estandar. (51) El uso de warfarina durante el embarazo está contraindicado en EUA, sin embargo en pacientes con contraindicación del uso de heparina, se utiliza explicando a la paciente los riesgos, y obviamente evitando su uso después de la semana 12 y antes de la 36 de gestación.

Terminado el embarazo, la tromboprofilaxis debe de continuarse por un mínimo de 6 semanas a 3 meses. Esta profilaxis puede realizarse con heparina, HBPM o warfarina, la cual se puede iniciar 48 hrs posterior al nacimiento y mantener un INR de 2 a 2.5 para una anticoagulación ideal. (50) Existen estudios en población general, donde se ha utilizado la anticoagulación a corto y largo plazo es decir de 4 a 6 semanas y de 3 a 6 meses, donde los resultados, recomiendan que el tratamiento ideal es de continuar la anticoagulación de 3 a 6 meses para evitar el riesgo de recurrencia. (52)

## USO DE ANTICOAGULANTES EN LABOR Y AL NACIMIENTO.

La heparina sigue siendo el anticoagulante de elección para el manejo del parto y puerperio inmediato. Ocasionalmente la mujer que necesita de algún procedimiento de emergencia, y que está siendo tratada con heparina, la vida media de la heparina intravenosa es corta y al detener la infusión, la actividad de la antitrombina cae dentro de los 30 a 60 minutos próximos. Sin embargo la profilaxis subcutánea con heparina tiene una actividad biológica más prolongada, al igual que la HBPM, por lo que debe tomarse en cuenta en caso de ser necesaria la anestesia regional, por riesgo de hematoma epidural.(53)

Es importante instruir a la pacientes de suspender la heparina si presenta actividad uterina regular. El riesgo de hemorragia materna durante el parto es mínimo, especialmente cuando los niveles de heparina se encuentran por debajo de 0.4 IU por ml. En general la anestesia regional no está contraindicada si el TTP es normal y si la heparina no se ha administrado de 4 a 6 horas antes del procedimiento. En caso que se tuviera que interrumpir el embarazo por cesarea, y el TTP se encuentre muy alargado, puede administrarse sulfato de protamina.

**GUIA PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO DURANTE EL TRABAJO DE PARTO Y LA CESAREA.(53) Tabla III**

<p><b>ALTO RIESGO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ TROMBOFILIA FAMILIAR             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Deficiencia de antitrombina</li> <li>-Deficiencia PC, PS</li> <li>-Factor V Leiden</li> </ul> </li> <li>➤ SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anticoagulante lúpico</li> <li>- Anticuerpos antifosfolipido</li> </ul> </li> <li>➤ HISTORIA DE TROMBOSIS RECURRENTE</li> <li>➤ TROMBO-EMBOLISMO DURANTE EL EMBARAZO</li> </ul>	<p>Deben de continuar con tratamiento de la siguiente forma:</p> <p>Heparina : 7500 IU              HBPM: Enoxaparina 40 mg diarios              Fraxiparine 5000U</p> <p>La anestesia regional no es contraindicación absoluta. El cateter epidural puede colocarse 4 a 6 hr después de la administración de anticoagulación.</p> <p>La anticoagulación debe de continuarse por 6 semanas a 3 meses</p>	<p><b>RESULTADOS DE LABORATORIO.</b></p> <p>TPT deben de estar              TP dentro de parámetros              TT normales.              Anti Xa Actividad de la heparina Menor a 0.2 IU/ml dentro De 2 semanas previas, no Es una prueba urgente.</p>
<p><b>BAJO RIESGO</b></p> <p>EPISODIO PREVIO DE TROMBOSIS</p> <p>HISTORIA FAMILIAR DE TROMBOSIS</p>	<p>Estos pacientes pueden recibir 75 mg diarios de ASA durante el embarazo</p> <p>Heparina:7500IU en trabajo de parto o antes de cesarea.              Fraxiparine 5000U</p> <p>La anticoagulación debe de continuar por 6 semanas.</p>	<p>No se requiere Anti-Xa              TP, TTP, TT pueden solicitarse              Un tiempo de sangrado &lt; 10min debe de asegurar la indicación para el anestesiologo de la interacción normal de las plaquetas, pero generalmente no se requiere.</p>
<p><b>RIESGOS ADICIONALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ CESAREA</li> <li>➤ OBESIDAD (&gt;96KG)</li> <li>➤ EDAD &gt; 35 años</li> <li>➤ INMOVILIZACION PROLONGADA</li> <li>➤ PREECLAMPSIA SEVERA</li> </ul>	<p>Estas pacientes pueden recibir:</p> <p>Heparina 7500 IU cuando son admitidas en labor o antes de la cesarea              Enoxaprina 40mg              Fraxiparine 5000U</p> <p>Si se coloca analgesia epidural o espinal, o se retrasa la aplicación del anticoagulante o se coloca el cateter 4 a 6 hr después del anticoagulante.</p> <p>La terapia debe de continuarse por 5 días al menos cuando se tiene poco movimiento.</p>	

Durante el trabajo de parto la profilaxis puede continuarse, pero el riesgo de hematoma epidural asociado con heparina, el tiempo de inserción o movilización del cateter epidural, deben de ajustarse con la concentración pico de heparina. Existen reportes de la Food And Drug Administration, de la asociación de hematoma epidural y HBPM; la mayoría de estos eventos se han presentado en pacientes mayores (75 años en promedio) con cirugías ortopédicas. La incidencia real de hematoma epidural es imposible de determinar, por la falta de datos. Sin embargo se debe de tener precaución durante la anestesia en pacientes

con HBPM y vigilar datos de compresión de cordón. La anestesia epidural no se debe de realizar pacientes con anticoagulación terapéutica.

La warfarina, durante el embarazo tiene riesgos tanto para la madre como para el feto y el neonato a través de la gestación. En Inglaterra, la warfarina se sigue utilizando en la gestación principalmente en pacientes con problemas cardiacos, y en México se realiza el mismo control, sin embargo a nivel Institucional solamente se utiliza la acenocumarina un derivado de la warfarina. Es importante conocer que estas pacientes pueden complicarse durante el embarazo, por lo anterior es importante saber que el efecto de la warfarina es prolongado y por lo tanto revertir su efecto no es fácil. La vitamina K revierte su efecto en aproximadamente 24 horas. El único método rápido para revertir el efecto en la madre es la infusión de plasma fresco congelado, el cual restablecerá los factores dependientes de vitamina K. Sin embargo el plasma no tendrá efecto sobre los factores hemostáticos en el feto. En general los factores regresarán a niveles normales de 7 a 9 días de que se haya suspendido la warfarina, es por eso que se reemplaza por heparina 2 semanas antes del parto en la mayoría de los protocolos.

La aspirina, es una alternativa adecuada para el manejo en pacientes con antecedentes de trombosis, ya que se ha visto que tiene un efecto protector no solo en trombosis arterial sino también venosa (53). La aspirina tiene un efecto inhibitorio en la síntesis de prostanoïdes tanto a nivel del endotelio como a nivel de las plaquetas. La formación de prostaciclina en el endotelio y el tromboxano a nivel plaquetario son inhibidos dependiendo de la dosis administrada. Con dosis de 30 a 300mg diarios, la enzima ciclooxygenasa se inhibe y por lo tanto la producción de tromboxano, ya que las plaquetas al no tener núcleo la enzima no se regenera, por lo que el efecto durará la vida media de las plaquetas es decir de 7 a 10 días. No sucede lo mismo en el endotelio ya que las células son nucleadas, por lo que pueden sintetizar enzimas en horas, y por lo anterior las dosis deben de ser superiores de 1.5 a 2 gr diarios. En el embarazo dosis de 75 mg son suficientes para realizar el efecto sobre las plaquetas y no tienen efectos secundarios sobre el feto. Se puede utilizar al igual en el puerperio y como profilaxis en pacientes con síndrome antifosfolípido.

## JUSTIFICACION.

El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de referencia de tercer nivel, donde recibimos a pacientes otras Instituciones para llevar el control del embarazo de alto riesgo, es decir pacientes con antecedente de trombosis, trombosis complicada durante el embarazo, pacientes con trombofilias primarias y secundarias. Por lo anterior es importante determinar la incidencia de presentación de este tipo de patologías en el nivel de atención que manejamos, además de confirmar que el tratamiento terapéutico de anticoagulación que se tiene normado en la Institución, es efectivo, tanto para el pronóstico materno como para el resultado perinatal.

La trombosis es una patología multifactorial, que contribuye de forma importante a la morbilidad materna y fetal en nuestro país, por lo anterior la prevención, y el manejo adecuado de las diferentes patologías asociadas a la trombosis benefician a la población que acude a nuestra Institución, para disminuir esta incidencia.

## **OBJETIVOS.**

1. Evaluar la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en el Instituto durante un periodo de 2 años de revisión.
2. Evaluar el manejo de los diferentes anticoagulantes durante el embarazo asociado a problemas tromboembólicos.
3. Establecer asociación entre el nivel de anticoagulación y la morbilidad materna y fetal.
4. Evaluar las principales complicaciones maternas asociadas con la trombosis durante el embarazo.
5. Evaluar el resultado perinatal con el uso de anticoagulantes para determinar si el empleo de la terapia anticoagulante provoca algún riesgo sobre el neonato.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

TIPO DE INVESTIGACION:	Observacional.
TIPO DE DISEÑO:	Cohorte.
CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:	Trasversal Retrospectivo.

## **METODOLOGIA**

### **Lugar y Duración**

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología, durante un periodo de 2 años, de Julio de 1998 a Julio del 2000.

### **Universo**

Se realizó la revisión de un total de 350 expedientes que se solicitaron a través de una lista en el servicio de Estadística del Instituto dentro de un periodo de 2 años, donde estadística lleva el control de las pacientes que ingresaron al Hospital con los diagnósticos de Trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, enfermedades autoinmunes asociadas con trombosis dentro de las que están el Síndrome Antifosfolípido y Lupus eritematoso sistémico.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

TIPO DE INVESTIGACION:	Observacional.
TIPO DE DISEÑO:	Cohorte.
CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:	Trasversal Retrospectivo.

## **METODOLOGIA**

### **Lugar y Duración**

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología, durante un periodo de 2 años, de Julio de 1998 a Julio del 2000.

### **Universo**

Se realizó la revisión de un total de 350 expedientes que se solicitaron a través de una lista en el servicio de Estadística del Instituto dentro de un periodo de 2 años, donde estadística lleva el control de las pacientes que ingresaron al Hospital con los diagnósticos de Trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, enfermedades autoinmunes asociadas con trombosis dentro de las que están el Síndrome Antifosfolípido y Lupus eritematoso sistémico.



## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.**

- Pacientes embarazadas que ingresan al Instituto, con antecedente de trombosis venosa o arterial, Síndrome antifosfolípido y trombosis, diagnóstico realizado en otras Instituciones.
- Pacientes con diagnóstico conformado de trombosis venosa profunda clínica o ultrasonido durante el embarazo, dentro del Instituto en cualquier semana del embarazo.
- Pacientes embarazadas con diagnóstico de síndrome antifosfolípido y antecedente de trombosis.
- Pacientes embarazadas con diagnóstico de trombofilia primaria.

### **EXCLUSION.**

- Pacientes donde no se confirmó el diagnóstico tanto por clínica o por ultrasonido.
- Pacientes que se resolvió el embarazo fuera del Instituto.
- Expedientes con información incompleta para poder realizar el estudio

## **RECOLECCION DE DATOS.**

La recolección de datos se llevará a cabo por medio de la revisión de expedientes en el Archivo del Instituto con una lista otorgada por Estadística a quien se le solicitó previamente con información de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, síndrome antifosfolípido y alteraciones hematológicas.

## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.**

- Pacientes embarazadas que ingresan al Instituto, con antecedente de trombosis venosa o arterial, Síndrome antifosfolípido y trombosis, diagnóstico realizado en otras Instituciones.
- Pacientes con diagnóstico conformado de trombosis venosa profunda clínica o ultrasonido durante el embarazo, dentro del Instituto en cualquier semana del embarazo.
- Pacientes embarazadas con diagnóstico de síndrome antifosfolípido y antecedente de trombosis.
- Pacientes embarazadas con diagnóstico de trombofilia primaria.

### **EXCLUSION.**

- Pacientes donde no se confirmó el diagnóstico tanto por clínica o por ultrasonido.
- Pacientes que se resolvió el embarazo fuera del Instituto.
- Expedientes con información incompleta para poder realizar el estudio

## **RECOLECCION DE DATOS.**

La recolección de datos se llevará a cabo por medio de la revisión de expedientes en el Archivo del Instituto con una lista otorgada por Estadística a quien se le solicitó previamente con información de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, síndrome antifosfolípido y alteraciones hematológicas.

## RESULTADOS.

Se realizó un análisis estadístico de variables maternas y fetales, y por las características del estudio se emplearon medidas de dispersión. Los resultados de dichas variables son los siguientes:

- I. De acuerdo al número total anual de nacimientos de recién nacidos vivos, tenemos la siguiente incidencia hospitalaria de pacientes con trombosis y embarazo:

Tabla IV. Incidencia anual

PERIODO	CASOS REPORTADOS	INCIDENCIA
Julio a Diciembre 1998 No. Nacimientos= 2,348	11 casos	♦ 0.468 por cada 100 nacimientos.
Enero a Diciembre 1999 No. Nacimientos = 4,919	16 casos	♦ 0.325 por cada 100 nacimientos.
Enero a Julio 2000	10 casos	♦ 0.214 para TVP ♦ 0.053 para TEP

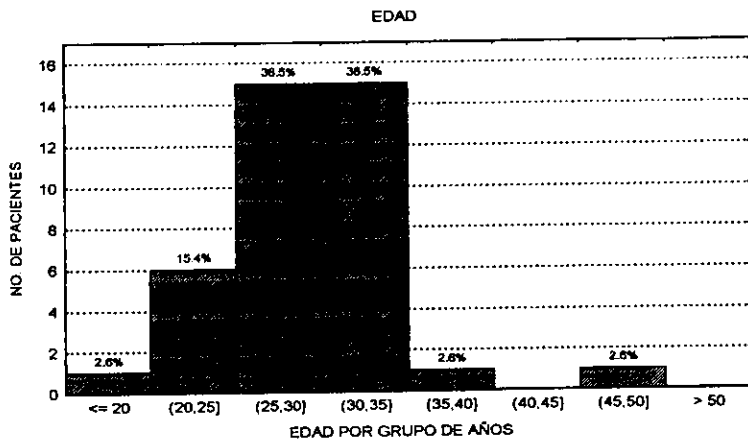
\*TVP= Trombosis venosa profunda

\*TEP= Tromboembolia pulmonar.

Es importante aclarar, que ésta incidencia puede variar, ya que es importante tomar en cuenta el sesgo de la información, y la sobre estimación del diagnóstico.

II. De las 39 pacientes, la edad promedio encontrada fue la siguiente:

Gráfica Figura II. Edad promedio



#### GRUPOS DE EDAD

<b>PROMEDIO</b> =29.28 Años	< 20 años = 2.6%
<b>MINIMO</b> = 20	20 a 25 años = 15.4 %
<b>MAXIMO</b> = 50	26 a 30 años = 38.5%
<b>RANGO</b> = 30	31 a 35 años = 38.5%
<b>MODA</b> =33	36 a 40 años = 2.6%
<b>MEDIANA</b> =28	45 a 50 años = 2.6%

Tabla V. Grupos de edad.

### III. Gestaciones previas.

25.6% ( 10 ) de las pacientes, cursaban con su primer embarazo.

23.07% ( 9 ) eran multigestas con un máximo de 9 embarazos previos.

Estas pacientes tenían como antecedentes obstetricos de importancia:

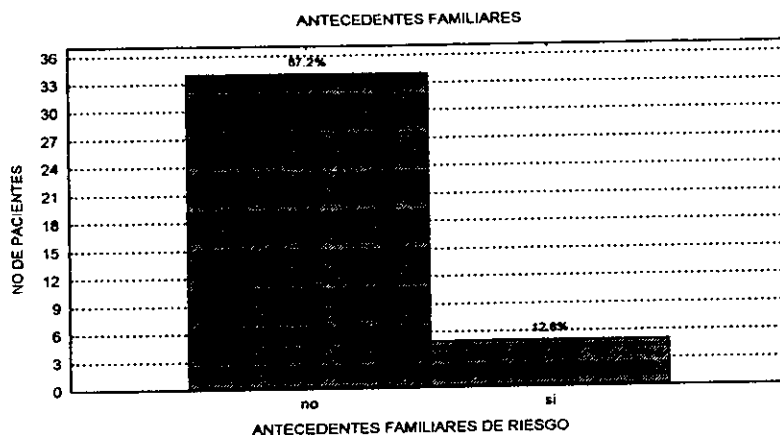
<b>ABORTOS</b>	<b>OBITOS O MNT</b>
48.7% Tenían antecedente de aborto	20.5% = 1
41% = 1	2.6% = 2
2.6% = 2	
6.1% = 3	*MNT = Muerte Neonatal Temprana

Tabla VI. Gestaciones Previas.

Estos datos son importantes, ya que muchas de las pacientes tenían como patología de base una trombofilia secundaria, lo que pudo condicionar las pérdidas.

#### IV. Antecedentes Familiares.

Figura III. Antecedentes familiares.



TROMBOFILIA PRIMARIA	TROMBOFILIA SECUNDARIA
1 = Resistencia proteína C	4 = Antecedente de Lupus familiar

Tabla VII.

#### V. Control del Embarazo.

En general el 35.9% de las pacientes inició el control de su embarazo entre la semana 10 y la semana 15 es decir entre el primero y segundo trimestre del embarazo, por lo que en la gran mayoría recibió atención multidisciplinaria, tanto por el servicio de Hematología como el de Obstetricia, Medicina Materno fetal, Dietología, Genética, Medicina Interna. En la semana 37 tuvimos 1 paciente de 50 años sin control prenatal con

antecedente de EVC, de etiología desconocida, donde se resolvió el embarazo y se envió a su centro de referencia para continuar con su estudio.

**CONTROL DEL EMBARAZO DENTRO DEL INSTITUTO**

<b>PROMEDIO</b> = 16.4 semanas	< 5 Semanas = 2.6%
<b>MINIMO</b> = 4 semanas	6 - 10 semanas = 15.1 %
<b>MAXIMO</b> = 37 semanas	11 - 15 semanas = 35.9%
	16 - 20 semanas = 25.6%
	21 - 25 semanas = 11%
	25 - 30 semanas = 2.6%
	31 - 35 semanas = 5.1%
	35 - 40 semanas = 5.1%

Tabla VIII. Control del embarazo.

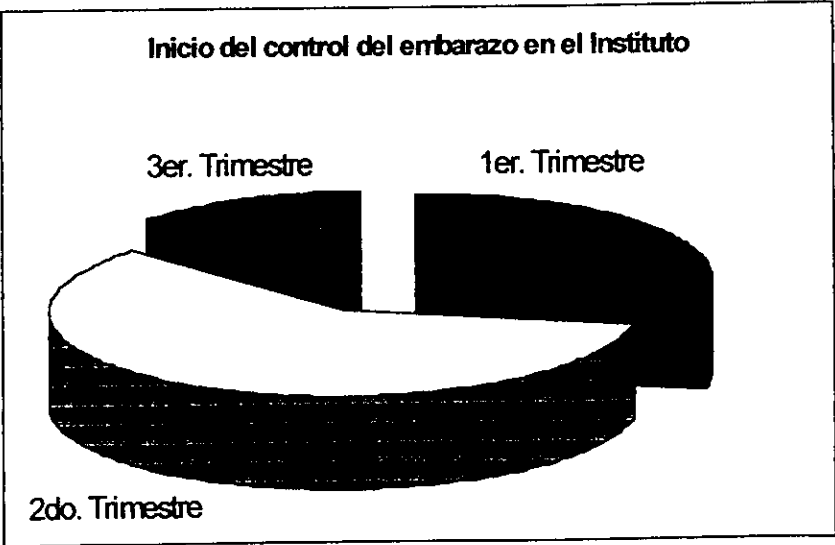


Figura IV.

VI. Patologías asociadas durante el embarazo.

En la siguiente tabla, se indican las principales complicaciones asociadas durante el embarazo y los antecedentes patológicos del grupo de pacientes estudiadas, confirmando que las trombofilias secundarias juegan un papel determinante tanto en la patogénesis de la trombosis, como en las complicaciones asociadas.

Tabla IX. Complicaciones previas al embarazo.

<b>PATOLOGIA PREVIA AL EMBARAZO n = 18</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>COMPLICACION PREVIA AL EMBARAZO</b>
Trombosis venosa profunda	6 pacientes = 33.3%	- Asociada con: - Ingesta de anticonceptivos - EHAE severa - Obitos
Síndrome Antifosfolípido	8 pacientes =44.4%	-Trombosis arteria cilioretineana. -Trombosis vena axilar - Infarto cerebral medio por trombosis art cerebral media
Lupus Eritematoso Sistémico	3 pacientes =16.6%	-Antecedente de IAM -Antecedente de TEP
Resistencia Proteína C	1 paciente = 5.5%	- Antec de Infarto opencular



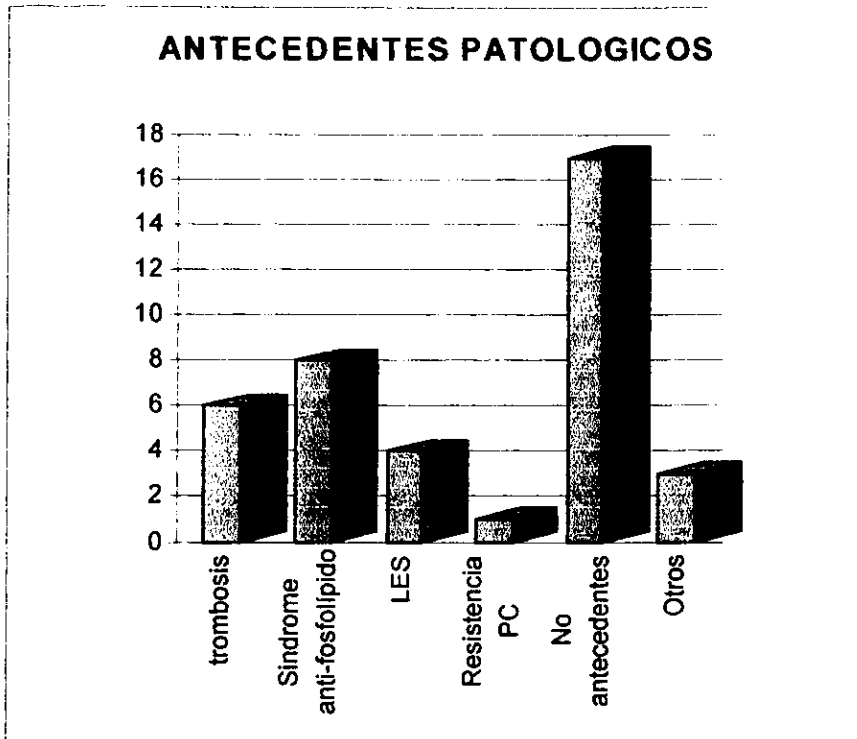


Figura V.

En esta figura. se representan los antecedentes del grupo total de pacientes, donde 17 pacientes ( 43.5%) no tenían antecedentes de patologías asociadas.

18 pacientes ( 46.1%) tenían antecedente de trombosis por alteración de base como el Sx antifosfolípido, LES etc.

4 pacientes ( 10.2%) tenían otros factores de riesgo.

## VII. Inicio de Tratamiento Anticoagulante durante el embarazo.

El inicio del tratamiento anticoagulante durante el embarazo se realizó de acuerdo con las Normas Institucionales, y donde 8 pacientes recibieron tratamiento anticoagulante con acenocumarina antes de las 12 semanas. De estas 8 pacientes 2 habían recibido anticoagulación desde el inicio del embarazo hasta la semana 6 fuera del Instituto. El resto de pacientes recibieron tratamiento anticoagulante con acenocumarina sin ningún riesgo y bajo la indicación del servicio de Hematología entre la semana 9 y 11 según el cuadro clínico lo ameritó.

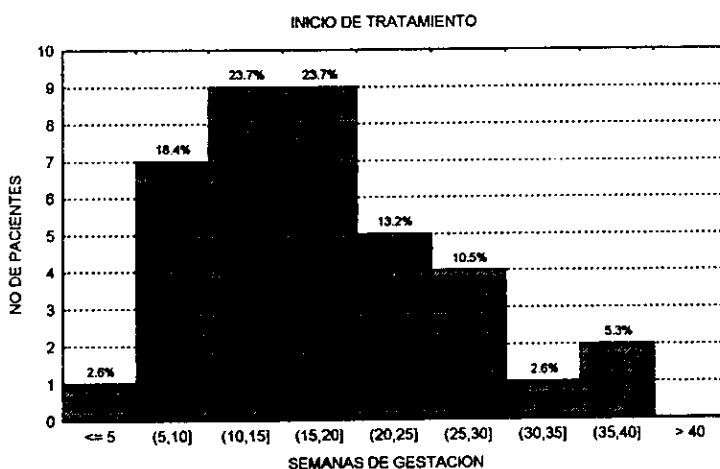


Figura VI

\* Grafica de Inicio de anticoagulación con reporte de 38 pacientes, ya que 1 paciente presentó trombosis durante el puerperio por lo que no se graficó.

VII. Sitio de trombosis más frecuentemente afectado durante el embarazo.

No. DE PACIENTES	SITIO AFECTADO	PORCENTAJE
N = 22		
3	Miembro pélvico derecho	13.6%
13	Miembro pélvico izquierdo	59%
6	Otros: -Trombosis seno long (2) -Infarto talámico -Infarto cerebral medio - TEP (2)	27.2%

Tabla X. Area de trombosis afectada durante el embarazo.

Es importante mencionar que la presentación de infartos cerebrales, y trombosis en el seno longitudinal, los diagnósticos fueron realizados en otras Instituciones de referencia principalmente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

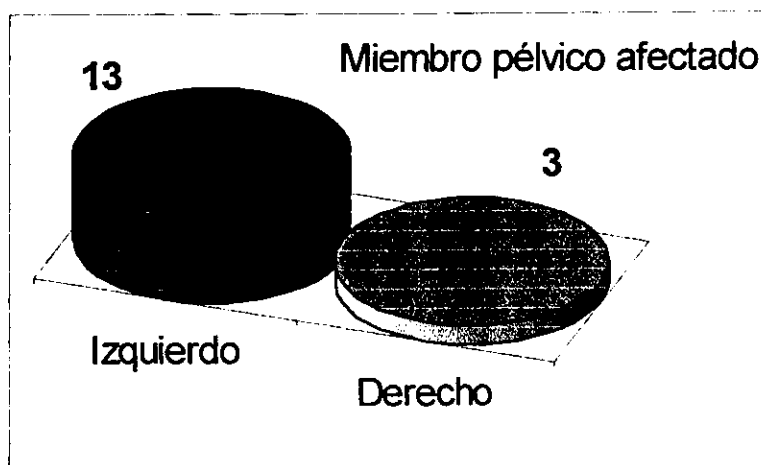


Figura VII.

Del total de pacientes afectadas a nivel de Miembros pélvicos, solo 2 pacientes presentaron alteración a nivel popliteo, las demás pacientes la alteración fue a nivel ileofemoral.

### VIII. Diagnóstico.

El diagnóstico se realizó de la siguiente manera:

<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>HALLAZGOS</b>
CLINICO: 12 pacientes	Dolor intenso y súbito en miembro pélvico Tumefacción y sensibilidad aumentada Calor y cambio coloración Claudicación
UTRASONOGRAFICO: 4 pacientes	-Oclusión parcial de vena iliaca común -Oclusión parcial desde la vena iliaca hasta nivel tibio-peroneal -Oclusión Vena iliaca femoral común (2)
GAMAGRAFIA 1 paciente	Gamagrafia ventilatoria/ perfusoria sin datos de infarto pulmonar, con datos compatibles de TEP.*

Tabla XI. Diagnóstico de TV en el embarazo.

\* La paciente con TEP, la cual se le realizó la gamagrafia, cursaba con embarazo gemelar triple, el estudio no se terminó de realizar, ya que la paciente inició con síntomas de insuficiencia respiratoria y taquicardia.

### IX. Complicaciones durante el embarazo.

Del total de pacientes que presentaron trombosis ya sea antes o durante el embarazo, se complicaron además con otras condiciones que se presentan a continuación.

<b>NO. DE PACIENTES</b>	<b>COMPLICACION</b>	<b>PORCENTAJE</b>
6	Enfermedad hipertensiva severa del embarazo	15.38
2	Trombosis venosa profunda recurrente	5.12%
4	Retardo en el crecimiento intrauterino.	10.25%
2	Ruptura prematura de membranas (RPM)	5.12%
2	Tromboembolia pulmonar	5.12%
2	Enfermedad hipertensiva leve del embarazo	5.12
1	Reactivación lúpica	2.56%

Tabla XII. Complicaciones durante el embarazo.

Se complicaron 17 pacientes es decir un 43.58% del total, donde 2 de ellas además de presentar enfermedad hipertensiva severa del embarazo se asoció con retardo en el crecimiento intrauterino. Podemos observar, que el número de complicaciones asociadas tanto para la madre como para el feto son altas, y en sí no por el uso de anticoagulante durante el embarazo si no por la patología de base de la paciente.

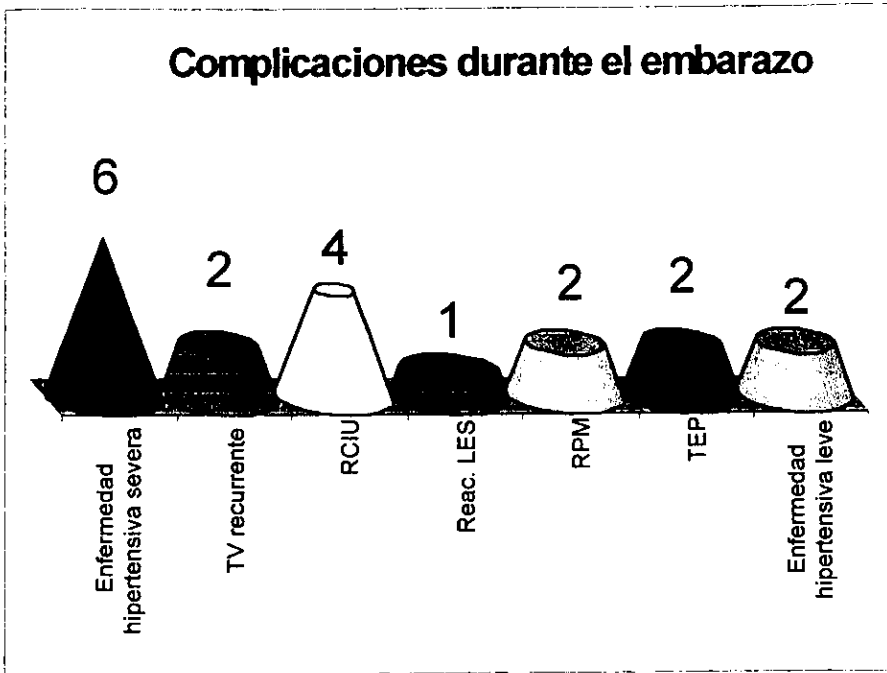


Figura VII

Las pacientes con RPM, se encontraban anticoaguladas con acenocumarina. Una de ellas presentó ruptura de membranas y posteriormente prolapso de cordón, por lo que se realizó corrección del efecto anticoagulante con vitamina K sin complicaciones fetales. La otra paciente ( Resistencia PC), con RPM, se realizó cesarea por presentar criterios de Gibbs positivos, se revirtió sin complicaciones efecto del anticoagulante sin complicaciones fetales en ese momento.

#### X. Ingreso a Hospitalización.

En general, la pacientes a su ingreso al Hospital, ya sea para manejo agudo de la trombosis, como para cambios de anticoagulante en la semana 37, o para la resolución del embarazo; el 71.8% de las pacientes los realizó por Hospitalización a Obstetricia, y un 28.2% lo realizó por el servicio de UCIA ( unidad de cuidados intensivos del adulto). Principalmente por complicaciones asociadas con el embarazo como la Enfermedad hipertensiva severa, la reactivación lúpica, y los dos casos de tromboembolia pulmonar.

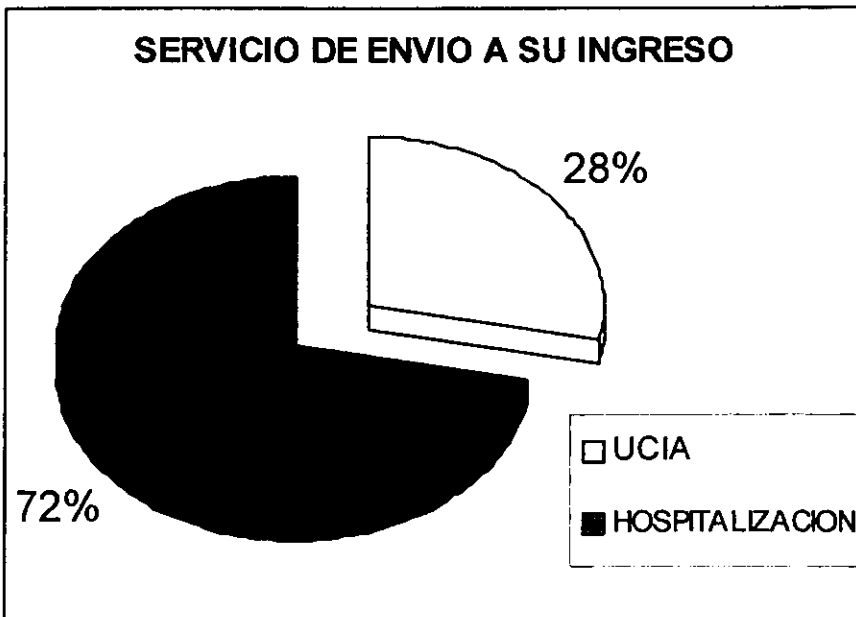


Figura IX.

X . Via de Interrupción del embarazo.

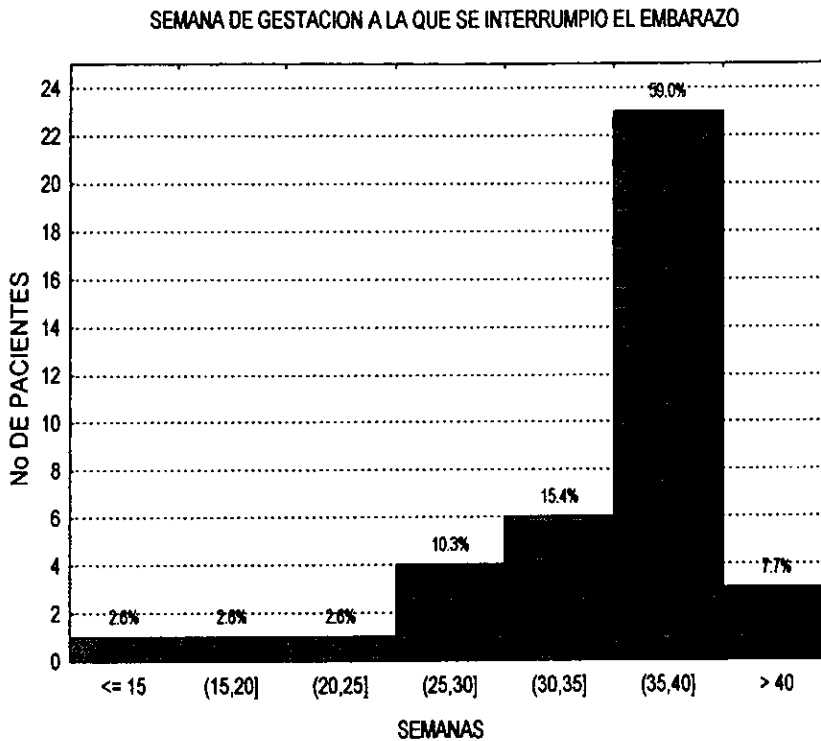


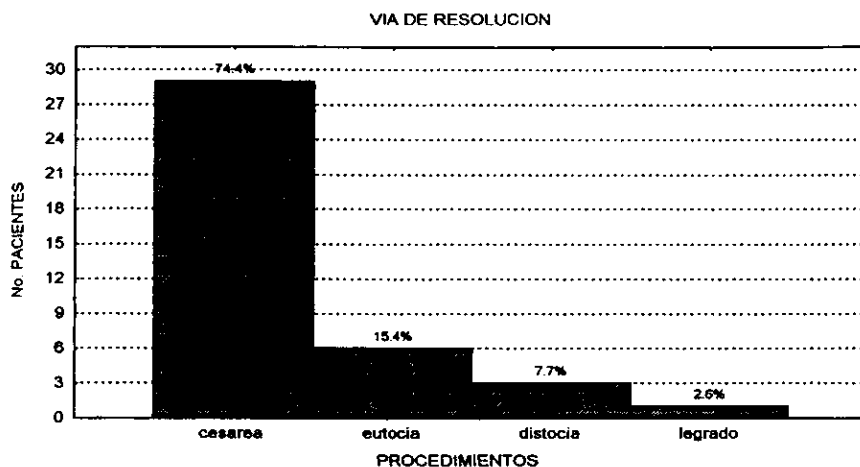
Figura X.

El cuadro anterior divide por semanas de gestación la vía de interrupción donde, solamente se reporta 1 aborto, 2 muertes fetales, a las 20 y 24 semanas. El resto de los embarazos continuaron con su tratamiento anticoagulante sin complicaciones, reportándose en el cuadro que el 59% de los casos se resolvió en el tercer trimestre antes de las 35 semanas. Lo que significa un adecuado control con la anticoagulación.



## XI. Via de resolución del embarazo.

Como representa la gráfica, el 74.4% de la resolución fue por vía abdominal, sin complicaciones, durante el evento quirúrgico; el 31% de los procedimientos quirúrgicos, tuvieron una hemorragia transquirúrgica de 400 a 500 ml. Con un mínimo de 300 y máximo de 1000cc, es decir dentro de parámetros normales esperados para el procedimiento.



**Figura XI**

La indicación de la interrupción por cesarea que es el mayor porcentaje se reporta en la siguiente tabla.

INDICACION	No. PACIENTES	PORCENTAJE
INDICADA	7	24.1%
URGENCIA	6	20.6%
EHAE SEVERA	8	27.5%
ELECTIVA	8	27.5%

**Tabla XIII.** Indicación de la interrupción del embarazo.

Las 6 urgencias que se presentaron se revirtió el efecto de la acenocumarina con Vit K como lo indica la norma sin complicaciones fetales durante el evento quirúrgico y la reanimación.

## XII. Número de Hospitalizaciones.

En general la mayoría del tratamiento se realizó de forma ambulatoria, en casos de antecedente de trombosis, las pacientes con trombosis aguda durante el primer trimestre del embarazo con un adecuado control, se hospitalizaron en 3 ocasiones, es decir la primera para el manejo del cuadro agudo, la segunda para el cambios de anticoagulante antes de la semana 37 y finalmente para la resolución del embarazo.

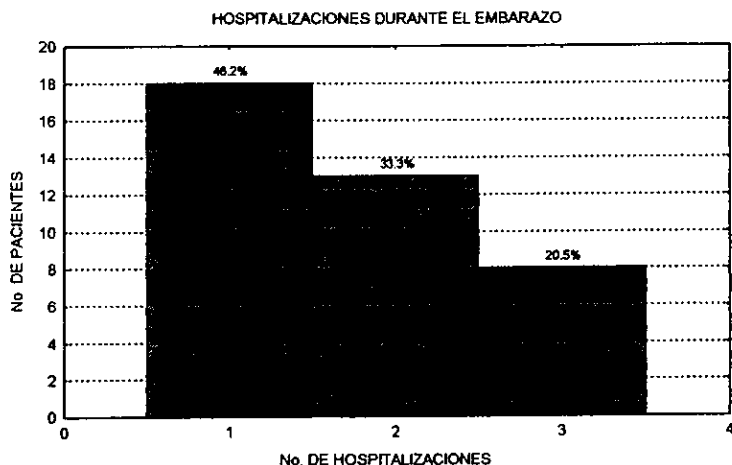


Figura XII.

Del total de Hospitalizaciones, los días de hospitalización fueron un mínimo de 1 día y un máximo de 42 días, como lo demuestra la siguiente tabla con agrupaciones de 10 días.

No DE DIAS EN HOSPITALIZACION	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
<10	23	58.9%
10 A 20	11	28.2%
20 A 30	4	10.2%
30 A 40	0	0%
40 A 50	1	2.5%

Tabla XIV. Días de Hospitalización.

### XIII. Valoración del recién nacido al nacimiento.

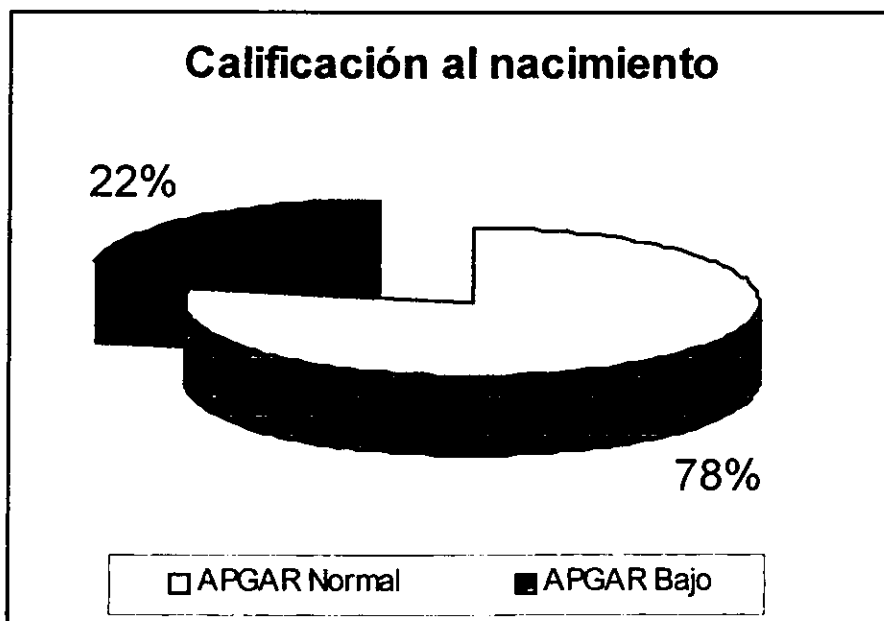
La valoración al nacimiento se reporta al minuto y a los 5 minutos del nacimiento y es un valor pronóstico, esta valoración se denomina como APGAR.

Como la demuestra la siguiente gráfica el 78.0% de los recién nacidos tuvo un apgar normal es decir entre 7 y 9.

El 22% tuvo un apgar bajo, menor de 7; la mayoría de estos casos secundario a la prematuridad del recién nacido, en uno de los casos se presentó apgar bajo por triple circular a cuello. En ningún caso reportan equimosis, Petequias o datos de hemorragia.

El total de casos son 38 recién nacidos, recordando que 1 embarazo terminó a las 14 semanas en aborto, 2 entre la semana 20 y 25 , y hubo un caso de un embarazo gemelar triple.

Figura XIII.



#### XIV. Peso al nacimiento de los recién nacidos.

En general el peso al nacimiento fue adecuado, ya que la mayoría de los embarazos se resolvieron entre la semana 35 a 40, como lo demuestra la siguiente tabla.

<b>PESO AL NACIMIENTO</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
500 a 1000gr	3	7.89
1000 a 1500 gr	6	15.7
1500 a 2000gr	2	5.2
2000 a 2500gr	3	7.89
2500 a 3000gr	10	26.3
3000 a 3500gr	7	18.4
3500 a 4000gr	7	18.4

Tabla XV Peso al nacimiento.

#### XV. Servicio de envío al nacimiento.

Por norma del Instituto, todo hijo de madre que recibe anticoagulantes, ya sea acenocumarina, enoxaparina, heparina, debe de ser enviado al servicio de Cunero o UCIREN ( Unidad de cuidados intermedios del recién nacido) para su vigilancia y en caso de ser necesario un estudio más a fondo. La mayoría de los casos enviados al servicio de UCIN, ( Unidad de cuidados intensivos del recién nacido) fue secundario a la prematuridad del recién nacido.

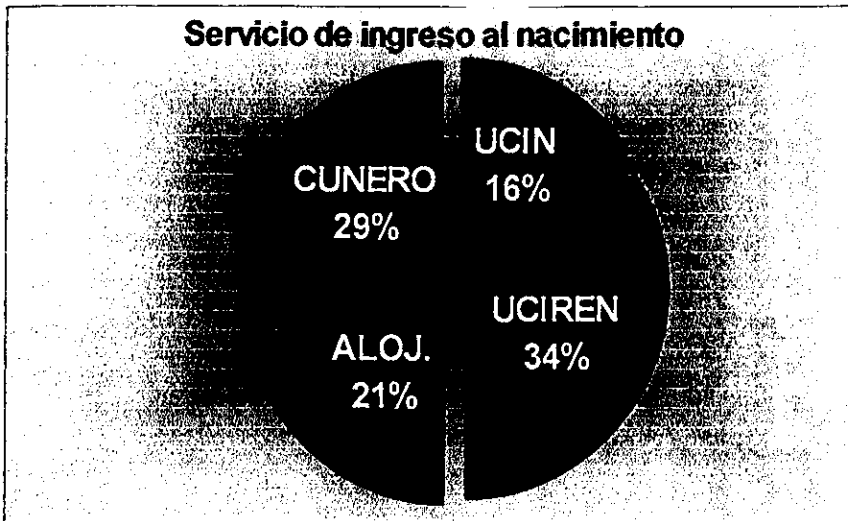


Figura XV

Dentro del seguimiento que se lleva durante el embarazo, se encontró en uno de ellos una alteración fetal por parte del servicio de Medicina Materno Fetal, donde reportaban una probable hemihipertrofia corporal derecha vs síndrome femur-fibula-ulna, no descartando probable embriopatía warfarínica. Al nacimiento, fue valorado por Genética, quienes descartaron que la malformación fuera secundaria al uso de anticoagulantes durante el embarazo. Es importante mencionar que la acenocumarina en ésta paciente se inició a la semana 12 de gestación.

La gráfica anterior demuestra el envío del recién nacido a los diferentes servicios de pediatría según sus condiciones y antecedentes al nacimiento.

XVI. Complicaciones posteriores al nacimiento.

La siguiente gráfica, demuestra el porcentaje de complicaciones, donde el 57.9% de los recién nacidos no presentan ninguna complicación secundaria al uso de anticoagulantes del tipo de la acenocumarina.

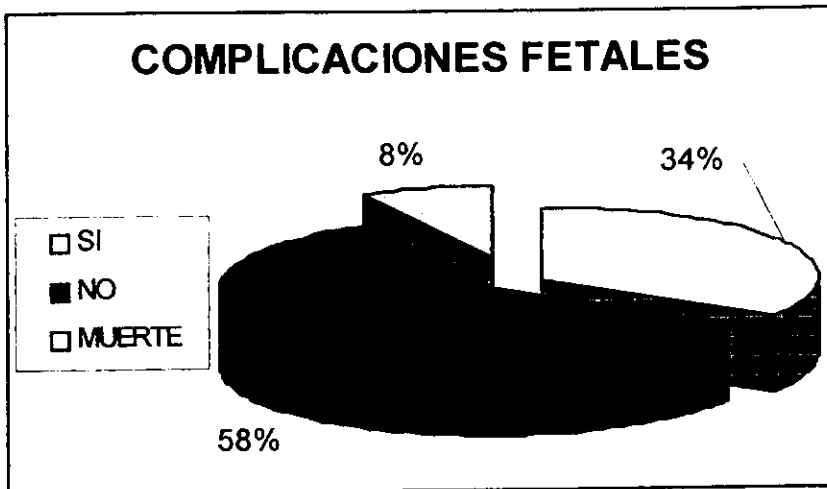


Figura XVI.

La siguiente tabla reporta las complicaciones más frecuentes que presentaron los neonatos, y que se resolvieron adecuadamente, con el egreso favorable del recién nacido.

COMPLICACIONES	No. DE CASOS
Hiperbilirrubinemia multifactorial	3
Taquipnea transitoria	2
Malformación: Hemihipertrofia corporal	1
Prematurez	7

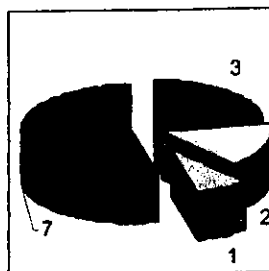


Tabla XVI. Complicaciones fetales.

El 7.9 % de las muertes neonatales, es decir 3 en casos, fueron secundarios, en uno a sépsis, y los otros dos casos fueron por complicaciones secundarias a la prematurez del neonato. No se reportó ninguna complicación por acenocumarina aún en los casos de interrupción del embarazo por urgencia.

En la siguiente tabla se esquematiza la relación de días que pasaron los recién nacidos en los servicios de Alojamiento conjunto, Cunero, UCIN y UCIREN según su evolución desde su alta inmediata hasta su fallecimiento.

No. DIAS HOSPITALIZACION	No. PACIENTES	PORCENTAJE
<10 días	26	68.4%
10 a 20 días	6	15.7%
20 a 50 días	3	7.8%
50 a 60 días	2	5.2%
60 a 90 días	1	2.6%

Tabla XVII. Días de hospitalización del recién nacido.

## CONCLUSIONES

La trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar durante el embarazo, son entidades difíciles de manejar, y que se presentan en un porcentaje importante durante el embarazo y el puerperio, con una alta morbilidad y mortalidad.

Los resultados de nuestro trabajo coinciden con la literatura mundial, donde se ha reportado que el 75% de las trombosis venosas se presentan anteparto, y el 51% se presentan alrededor de la semana 15 (4).

En contraste con la tromboembolia pulmonar, donde se ha reportado que es más frecuente su presentación durante el puerperio, en nuestro estudio no se presentó en ningún caso, pero es importante mencionar, que muchas de las pacientes que se complican en el puerperio más con una tromboembolia pulmonar en ocasiones acuden a Instituciones donde son manejadas por Internistas o Hematólogos, por lo que puede causar un sesgo en la información. Por lo anterior es importante realizar las medidas específicas, como lo es el vendaje de miembros inferiores, la deambulacion temprana, la anticoagulacion profilactica, entre otras, para prevenir este tipo de complicaciones.

La incidencia aproximada en los 2 años de revision fue menor al 0.5 por 100 nacimientos, de acuerdo al número de nacidos vivos anualmente, sin embargo, es importante tomar con reserva estos resultados, ya que existe un sesgo importante en la informacion al igual que la sobre estimacion diagnostica.

En nuestro grupo de pacientes, el promedio de edad de presentacion fue entre los 28 y 33 años, muy parecida al lo que se reporta en la literatura mundial, donde uno de los factores de riesgo más importantes para trombosis venosa es la edad que fluctúa alrededor de los 35 años, además de que es más frecuente que se resuelva el embarazo por vía abdominal.(1,3,6)



Un antecedente importante en el grupo de pacientes, fue el número de embarazos previos, donde el 48.7% de las pacientes, tenían antecedente de al menos 1 aborto, al igual que un número considerable de óbitos o muertes neonatales tempranas. Y esto asociado con retardo en el crecimiento intrauterino, preeclampsia severa, contribuyen en forma importante en la morbilidad y mortalidad materna y fetal. Aunque las causas de estas alteraciones se desconocen se ha asociado con trombosis de las arterias espirales o intervellas y a una inadecuada perfusión placentaria antecedente importante para próximos embarazos por ser pacientes jóvenes en edad fértil. (29)

El inicio del control del embarazo se realizó en un 36% de los casos iniciando el segundo trimestre es decir entre la semana 10 y 15, y este es una antecedente importante dentro del Instituto ya que se puede realizar un control adecuado desde el inicio del embarazo con los anticoagulantes indicados según la semana de gestación; además de que se confirma que los anticoagulantes como la acenocumarina no condiciona a un mal pronóstico neonatal, y en ningún caso se presentaron complicaciones maternas ni fetales por su uso.

Dentro de las complicaciones del embarazo asociadas a la trombosis, como son la presencia de trombofilias secundarias, en especial el síndrome antifosfolípido, el cual se presentó en 44.4% de nuestras pacientes; es importante mencionar que el riesgo de trombosis recurrente en estas pacientes es alto. Según reportes sobre esta entidad, refieren un riesgo de recurrencia del 22 al 69%, y en general el tipo de trombosis en estas pacientes es predictivo, ya que se ha observado que pacientes que presentan trombosis venosa es seguida de otra trombosis venosa en un 76% de los casos y la trombosis arterial es seguida de otra arterial hasta en 93% de los casos (24). De nuestras pacientes, 2 presentaron recurrencia y ambas estaban asociadas al síndrome antifosfolípido, una paciente presentó trombosis arterial con pérdida posterior del embarazo antes de las 20 semanas; por lo anterior es importante para el manejo Institucional conocer esta asociación ya que son pacientes que necesitan estar dentro de grupos de anticoagulación en grado intenso.

El sitio de afección más frecuente fue a nivel de miembro pélvico en 59% de los casos del lado izquierdo y principalmente a nivel ileofemoral como se reporta en la literatura, donde esta alteración puede ser debida a la compresión de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha y la arteria ovárica la cual solo cruza a la vena del lado izquierdo. La valoración clínica fue nuestra principal base diagnóstica, presentando la mayoría de las pacientes los síntomas característicos de trombosis como son el dolor, la tumefacción, aumento de sensibilidad, cambios en la coloración etc.

El aspecto más importante de la trombosis venosa de los miembros pélvicos es prevenir la tromboembolia pulmonar, por lo que el apoyo con el ultrasonido doppler es muy importante ya que es un estudio no invasivo que detecta de forma efectiva la oclusión venosa ileofemoral, además que es un estudio al alcance del Instituto a un costo razonable.

Refiriendonos a las complicaciones maternas como lo son la preeclampsia severa que se presentó en 15% de las pacientes complicadas, el retardo en el crecimiento intrauterino, la trombosis recurrente, no debemos olvidar hacer mención de las trombofilias tanto primarias como secundarias, ya que juegan un papel determinante en este tipo de pacientes más por el antecedente de trombosis. Las trombofilias juegan un papel determinante, y acutalmente se ha encontrado una relación importante de la preeclampsia con la resistencia de la proteína C, deficiencia de proteína S y la hiperhomocistinemia ( 30,31).

Es importante mencionar las urgencias obstetricas en éste tipo de pacientes anticoaguladas, dentro de las cuales se encuentran la ruptura prematura de membranas, en 2 casos, y la preeclampsia severa con deterioro importante de las pacientes, donde la interrupción del embarazo debe de ser en breve. Estas pacientes se encontraban anticoaguladas con acenocumarina, por lo que revertir su efecto tiene importancia fundamental sobre todo en el feto por la alteración que produce a nivel de los factores de coagulación vitamina K dependientes. En ninguno de los

casos de interrupción del embarazo por emergencia obstétrica se presentaron complicaciones, ya que se revirtió el efecto de la acenocumarina como la norma lo indica, sin reportarse complicación fetal o materna; lo que significa que el tratamiento normatizado del Instituto es efectivo para las pacientes que acuden con nosotros.

En los demás casos, el 59% de los embarazos se resolvieron entre la semana 35 y 40 con un peso adecuado para los neonatos y una valoración al nacimiento dentro de parámetros normales, es decir que el uso de acenocumarina durante el embarazo no se asocia a complicaciones perinatales. Es importante mencionar que la estancia hospitalaria del recién nacido fue en promedio de 3 días, el 68.4% estuvieron menos de 10 días en hospitalización y en ninguno de los casos se reportaron complicaciones secundarias al uso de acenocumarina.

Finalmente quiero concluir que los objetivos de la tesis se cumplieron mostrando que el uso adecuado de los anticoagulantes específicamente la acenocumarina no predispone a riesgos maternos ni se asocia con mal pronóstico fetal. Definitivamente que este tipo de pacientes son difíciles de manejar por la patología asociada con la que cuentan, sin embargo son pacientes donde su estudio puede protocolizarse, ya que contamos con manejo multidisciplinario y servicios como Hematología, que pueden ayudarnos para dirigir este tipo de estudios principalmente, su asociación con trombofilias primarias como son la resistencia de la proteína C, deficiencia de proteína S, mutación del factor V Leiden, deficiencia de antitrombina III entre muchas otras; asociación con trombofilias secundarias y enfermedades autoinmunes como el LES. Todo esto con el objeto de prevenir alteraciones como lo son trombosis, tromboembolia pulmonar, preeclampsia, retardo en el crecimiento intrauterino que incrementan de forma importante la morbilidad y mortalidad materna y fetal en nuestro medio.

# ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA.

1. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in Obstet and Gynaecol. **Clinic Obstet Gynaecol.** 1997;11:403-409
2. Greer IA, Swiet M. Thrombosis prophylaxis in obstetrics and gynaecology. **British J Obstet Gynaecol.** 1993;100:37-40
3. Letsky E, Swiet M. Thromboembolism in pregnancy and its management. **British J Haematol.** 1984;57:543-552
4. Rutherford S, Montoro M, McGahe EW, et al. Thromboembolic disease associated with pregnancy : a 11 years review. **Am J Obstet Gynaecol.** 1991;164 (supl): S286
5. Bergquist A, Bergquist D, Hallbook T- Deep vein thrombosis during pregnancy a prospective study. **Act Obst Gynaecol Scand.** 1983;62:443-448.
6. McColl M, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. **Thromb Haemost.** 1997;78:1183-1188.
7. Brennand JE, Clark PA, Conkie JA et al. Haemostatic variables in normal pregnancy. **Prenat Neonat Med.** 1996; 1 (supl): S 186.
8. Clark P, Brennand J, Conkie JA et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. **Thromb Haemost.** 1998;79:1166-1170.
9. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. **Br J Obst Gynaecol.** 1997;104:191-197.
10. Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study . **Br J Obstet Gynaecol.** 1997;104:198-200.
11. Lindhagen A, Bergquist A, Bergquist D, Hallbook T. Late venous funtion in the leg after deep venous thrombosis occuring in relation to pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol.** 1986;93:348-352.
12. Walker ID. Congenital Thrombophilia. **Bailliere's Clinical Obstet Gynaecol.** 1997;11:431-443.
13. Rosendaal FR. Venous Thrombosis: a multicausal disease. **Lancet** 1999;353:1167-1173.

14. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited Thrombophilia: Part 1. **Thromb Haemost.** 1996;76:651-662.
15. Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, et al. Antithrombin III mutation database first update. **Thromb Haemost.** 1993; 70: 361-369.
16. Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol.** 1999;106:756-766
17. Koster T, Rosendaal FR, Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C; Leiden Thrombophilia study. **Lancet.**1993;342:1503-1506
18. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS et al. Prevalence of the prothrombin gene variant ( nt 20210A) in venous thrombosis and arterial disease. **Thromb Haemost.**1997;78:1430-1433.
19. Boers GH. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. **Thromb Haemost.** 1997;78: 520-522
20. Conrad J, Horellou MH, van Dreden P et al. Pregnancy and congenital deficiency in antithrombin III or prtein C. **Thromb Haemost.**1987;58:39
21. Conrad J, Horellou MH, van Dreden P, Le Compte T, Samama M. Thrombosis in pregnancy and congenital deficiency of antothombin III protein C- protein S. **Thromb Haemost.** 1990; 63:319-320.
22. Girling J, Swiet M. Acquired thrombophilia. **Bailliere's Clinical Obst Gynaecol.** 1997;11:447-460.
23. Khamashata MA. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. **Lupus.**1998;7 ( supl 2): S162-S165.
24. Khamashata MA et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. **N Engl J Med.** 1995;332: 993-997.
25. Ginsenberg JS, Wills PS, Brill – Edwards et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. **Blood.** 1995;86:3685-3691.
26. Wahl DG, Guillemain F, Maistre E, et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis . **Lupus.**1997;7:20-26.

27. Roubey Ras. Mechanisms of autoantibody-mediated thrombosis. **Lupus**.1998;(supl. 14).S14-S19.
28. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. **N Eng J Med**.1996;11:108-113.
29. Kupfermanc MJ, Amiram E, Nitzan S, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. **N Eng J Med**.1999;340:134-152.
30. Dekker GA de Vries JP, Doelitzsch PM et al. Underlying disorders associated with severe early onset of preeclampsia. **Am J Obstet Gynaecol**. 1996;173:104-145.
31. De Vries JP, Dekker J, Huijgens PC Jakobs C et al. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. **Br J Obstet Gynaecol**. 1997;104:1248-1254.
32. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe pre-eclampsia. **Am J Obst Gynaecol**. 1996;175:902-905.
33. Leeda M, Riyazi W, de Vries JP, Jakobs C, Van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinaemia and a history of pre-eclampsia or fetal growth restriction. **Am J Obstet Gynaecol**. 1998;179:136-139.
34. Covin BT, Barrowcliffe TW. The British Society for Haematology guidelines on the use and monitoring of heparin 1992: Second revision. **J Clin Path**. 1993;46:97-103.
35. Bergquist D Hedner U. Pregnancy and venous thromboembolism. **Act Obst Gynecol Scand**. 1983;62:449-453.
36. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, et al. Risks to the fetus of radiological procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. **Thromb Haemost**. 1989;61:189-196.
37. Aitken AG, Goden DJ. Real time ultrasound diagnosis of deep vein thrombosis; a comparasion with venography. **Clin Rad**. 1987;38:309-313.
38. Cronnan JJ, Dorfman GS, Scola FH et al. Deep venous thrombosis.1987. **Radiology**;162:191-194.
39. Cronnan JJ. Venous thromboembolic disease. **Radiology**. 1993;186:619-630.
40. Chesterman CN,Chong BH. Uses of heparin. **Br Med J**.1993;306:871-872.

41. Hall JG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68:122-140
42. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother. *Arch Int Med.* 1989;149:2233-2236.
43. Iturbe-Alessio I, Fonseca CM, Mutchiniko C et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Eng J Med.* 1986;315: 1390-1393.
44. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in a hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Eng J Med.* 1996;334: 682-687.
45. Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Low-molecular-weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet.* 1998;352: 1904-1907.
46. Chong H. Heparin- induced thrombocytopenia. *Br Med J.* 1993;306:871-872.
47. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. *Circulation.* 1996;93:2212-2245.
48. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obst Gynecol.* 1991;77:841-845.
49. Lena DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Hemost.* 1996;76:516-513.
50. Gibson JL, Ekeval K, Walker ID, Greer IA. Puerperal thromboprophylaxis: comparison of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. *Br J Obst Gynaecol.* 1998;105:795-797.
51. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Eng J Med.* 1996;335:2816-1828.
52. Letsky EA. Peripartum prophylaxis of thrombo-embolism. *Bailliere's Clinical Obstet Gynaecol.* 1997;11:523-544.
53. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials, of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J.* 1994;308:235-246.

54. Instituto Nacional de Perinatología. Anticoagulantes en el estado grávido puerperal, en Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. 1998 ;17 – 25.