

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

'TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS PELVICOS Y EMBARAZO: USO DE ANTICOAGULANTES, LOGROS Y BENEFICIOS.'

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA:
DRA. LORENA BALLADARES MACEDO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



ASESOR DE TESIS: DR. FAUSTO CORONEL CRUZ
JEFE DE PERINATOLOGIA DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
JEFE DE INVESTIGACION DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

MEXICO, D. F.

2005

m347887



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS PÉLVICOS Y
EMBARAZO:**

USO DE ANTICOAGULANTES, LOGROS Y BENEFICIOS.”

DRA. LORENA BALLADARES MACEDO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MÉXICO D.F 2005



DR GREGORIO MAGAÑA CONTRERAS
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR GUILLERMO OROPEZA RECHY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNAM



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR FAUSTO CORONEL CRUZ
ASESOR DE TESIS
COORDINADOR DEL AREA DE PERINATOLOGIA
JEFE DE INVESTIGACIÓN



DRA ROCIO GUERRERO BUSTOS
JEFE DE ENSEÑANZA

GRACIAS.

A Dios por estar siempre a mi lado y guiar mis pasos en la vida.

A mi madre Griselda y padre Felix por ser mi ejemplo a seguir en esta vida y mi orgullo.

A Yesenia, Sandra y Janneth por ser mis hermanas y brindarme siempre el apoyo y el ejemplo en mi vida.

A Yesi, Braulio, Sofia y Natalia mis sobrinos que son la alegría de mi vida.

A Juan Carlos mi esposo, gracias por estar siempre apoyándome, motivándome para ser mejor, gracias por estar conmigo.

A la familia Paredes Palma por su apoyo incondicional.

Al Dr. Guillermo Oropeza, Dr. Gregorio Magaña, Dr. Fausto Coronel , gracias por sus enseñanzas y por abrirme las puertas de esta institución y formarme como especialista.

Dra. Teresa Mendez que es un gran ejemplo a seguir, gracias por ser como es, gracias a su apoyo y a sus enseñanzas.

Dra. Rocio Guerrero y Leticia De Anda por motivar día a día mi aprendizaje.

A todos y cada uno de los médicos del servicio de ginecología gracias por sus enseñanzas.

Gracias a mi segunda familia los Dres. José Rodríguez, Ale Vera, Ignacio Reyes, Lolita Almaguer, Rafa Rodríguez, Jorge Torres e Isis Cardenas por siempre estar juntos, por sus enseñanzas y por su amistad. Gracias.

Gracias a los Dres. Elvira Villa y Hugo Fajardo por ser mis amigos y creer en mi, por sus enseñanzas, por sus consejos, son un amor.

Al Hospital General de México y a todas sus pacientes ya que sin ellas no habría podido formarme como especialista.

INDICE**PAGINA**

Introducción	5
Hemostasia y coagulación.....	5
Vía intrínseca	6
Vía extrínseca	7
Cambios en el sistema de coagulación durante el embarazo.....	7
Cambios en las plaquetas durante el embarazo.....	8
Cambios en el mecanismo fibrinolítico durante el embarazo.....	9
Marco teorico.....	10
Trombosis venosa profunda de miembros pélvicos.....	10
Epidemiología.....	10
Factores de riesgo	11
Fisiopatología	11
Cuadro clínico y diagnóstico	11
Tratamiento.....	12
Uso de anticoagulantes y embarazo.....	12
Anticoagulantes orales. (AO).....	12
Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales.....	12
Heparinas no fracionadas y heparinas de bajo peso molecular.....	17
Reporte de manejo de anticoagulantes y embarazo en la literatura.....	20
Profilaxis.....	22
Planteamiento del problema.....	22
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	23

Material y métodos.....	24
Definiciones.....	25
Resultados.....	26
Discusión	34
Bibliografía.....	37

INTRODUCCIÓN

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.

La hemostasia es el proceso sanguíneo para la formación de un coágulo y la subsecuente dilución del mismo seguido de la reparación del daño tisular. (1)

El endotelio vascular es superficie importante de histamina, serotonina, quininas, prostaglandinas, factor relajante de endotelio, factor activador del plasminógeno, así como de los factores V, VII, fibrinogeno y factor de Von Willebrand. (1) (2).

La hemostasia se compone de cuatro eventos importantes, la primera que es la fase inicial es la contricción vascular, esto seguido de la segunda fase que favorece la activación y agregación de las plaquetas en el sitio del daño, formando un tapón plaquetario temporal.

Tras una lesión vascular, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado disponibles tras la ruptura del endotelio vascular; las plaquetas pierden su forma discoide haciéndose esféricas y emitiendo pseudopodos para conseguir capacidad de superficie de adhesión a la pared vascular lesionada. En la adhesión se precisa la glucoproteína I de la membrana plasmática, el factor Von Willebrand plasmático y las estructuras del tejido conectivo subendotelial, tales como colágeno, membrana basal y micro fibrillas no colágenas. Cuando se induce la agregación plaquetaria con el colágeno se produce una reacción enzimática en las plaquetas, mediante la cual la fosfolipasa A estimulada por la trombina y el colágeno, hidroliza las uniones ésteres en C2 liberando ácido araquidónico, el cual va a ser metabolizado en su mayor parte por la ciclooxigenasa en prostaglandinas y tromboxano A₂ que es el activador de la agregación plaquetaria, vasoconstrictor y facilitador de la movilización de calcio intracitoplasmático. En la célula endotelial se encuentra la enzima prostaciclinsintetaza produciéndose la prostaciclina o PGI₂ que es una sustancia antiagregante plaquetario y vasodilatadora, moduladora de la función plaquetaria. El equilibrio de la PGI₂ y tromboxano limitará al trombo plaquetario únicamente a las zonas denudadas de la pared endotelial. (2)

La coagulación es una modificación del estado físico sanguíneo, pasando del estado líquido a un estado de gel. Esta transformación es debida a que una proteína soluble (fibrinogeno) se transforma en una red de fibrina insoluble, que refuerza el trombo plaquetario para interrumpir de forma definitiva la hemorragia. La coagulación plasmática tiene la función de generar fibrina que dará consistencia y estabilidad al coágulo. (2)

El sistema plasmático de la coagulación está integrado por diversos factores que son enzimas circulantes en forma inactiva (zógenos), denominadas serinproteasas. Para denominar a cada uno de estos factores se formo un comité internacional para establecer la nomenclatura de dichos factores asignándoles un número romano según el orden de su descubrimiento histórico.(Tabla 1) (2)

FACTOR	NOMBRE PROPIO
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina tisular
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil
VI	No asignado a ningún factor
VII	Proconvertina, factor estable
VIII	Factor antihemofílico A
IX	Factor antihemofílico B
X	Factor Stuard-Power
XI	Factor antihemofílico C
XII	Factor Hageman, factor contacto.
XIII	Factor estabilizador de fibrina
INHIBIDORES	
ANTITROMBINA III	
PROTEINA S	
PROTEINA C	
PRECALICREINA	Factor de Fletcher
CININOGENO DE AMP	Factor de Fitzgerald

Tabla 1. Factores de coagulación.

Desde el punto de vista funcional están agrupados en tres sistemas: el de activación intrínseca, el de activación extrínseca y una vía común lo que resulta en la producción de un coágulo de fibrina.

Vía intrínseca. En 1953, Biggs, Douglas y Mc Farlane descubrieron que la sangre en ausencia de extracto tisular o hístico, era capaz de generar una actividad procoagulante por sí misma, es decir, poseía de forma intrínseca la capacidad de generar trombina, merced a lo cual el fibrinógeno se transforma en fibrina. Esta vía, más lenta que la extrínseca, se inicia con la activación del factor XII en el momento que la sangre entra en contacto con el endotelio vascular lesionado (in vivo) o con una superficie de cristal cargada negativamente (in vitro), es decir requiere el contacto con superficies extrañas. El factor XIIa ejerce una acción proteolítica sobre el factor XI activándolo en presencia de iones calcio. El factor X activa al factor IX el cual una vez activado forma un complejo con el fosfolípido plaquetario e iones de calcio que en presencia del factor VIIIa activa al factor X. El factor Xa junto con el fosfolípido plaquetario e iones de calcio en presencia del factor V producirá la transformación de la protrombina en trombina, la cual a su vez convertirá el fibrinógeno en fibrina. (2)

Vía extrínseca. Se denomina así por requerir la presencia de sustancias tromboplásticas o procoagulantes procedentes de los tejidos adyacentes al lugar de lesión. Se inicia con el paso a la sangre de tromboplastina tisular o histórica, que en presencia de factor VII y de iones de calcio produce la activación del factor X. El factor Xa junto con el fosfolípido plaquetario, iones de calcio y en presencia de factor V produce la transformación de la protrombina en trombina y del fibrinógeno en fibrina. La misión de esta vía consiste en generar rápidamente cantidades de trombina, la cual produce la activación de las plaquetas y de los factores V y VIII y inicia la generación de fibrina, que será reforzada posteriormente por la trombina y fibronoformación, provenientes de la vía intrínseca. (2)

Vía común. Dado que a partir del factor X la vía intrínseca y extrínseca comparten los mismos fenómenos, se conoce desde este momento como vía común. (2)

Regulación de la coagulación plasmática:

Existen diversos mecanismos fisiológicos en la regulación de la formación de fibrina, como los son el flujo sanguíneo que reduce la formación de fibrina eliminando el material procoagulante y diluyéndolo en un mayor volumen; existen dos tipos de inhibidores fisiológicos de la coagulación, los inhibidores de las serinas-proteasas (antitrombina III, alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina y el cofactor de la heparina), y los inhibidores de los factores V y VIII que son las proteínas C y S.

Otro mecanismo importante es la fibrinolisis para remover la fibrina y digerir los coágulos que ya cumplieron su función. La plasmina forma activa del plasminógeno es la forma activa, enzima capaz de causar lisis del fibrinógeno y de la fibrina, además de hidrolizar los factores de la coagulación V, VIII, IX, XI y XII, activar al sistema del complemento e indirectamente de producción de cininas y cininógenos.

CAMBIOS EN EL SISTEMA DE COAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO.

Durante la gestación se ha observado un incremento paulatino de los factores de coagulación esenciales, con aumento del fibrinógeno, factores VII, VIII, IX y factor de Von Willebrand, con aumento de los complejos trombina- antitrombina, aumento de fragmentos 1+2 de la protrombina, en forma contraria se ha observado una disminución de la proteína C y proteína S. (3)

Las concentraciones de fibrinógeno plasmático empiezan a aumentar de cifras normales pregestación (1.5 a 4.5 g/dl), durante el tercer mes de la gestación y se elevan progresivamente hasta la gestación tardía (4 a 6.5 g/L). De hecho, con el incremento en el volumen plasmático, los valores de fibrinógeno circulante hacia el final de la gestación son casi dos veces los del estado no gestante. Puede incrementarse la síntesis de fibrinógeno debido a su utilización en la circulación útero placentaria, o puede ser resultado de los cambios hormonales, en particular, de los altos niveles de estrógeno. (3)

Los moduladores o inhibidores fisiológicos del mecanismo de la coagulación son de gran importancia en el desarrollo de episodios trombóticos. En el embarazo se han encontrado trastornos en el sistema de la proteína C (PC) con disminución de la PC y de la proteína S (PS).

La PC es un importante modulador de la formación y degradación de la fibrina, se sintetiza en el hígado en presencia de vitamina K y es activada por un complejo formado por la trombina y la trombomodulina, que es una proteína integral de la membrana presente en la superficie de las células endoteliales y un receptor de alta afinidad para la trombina. La trombomodulina provoca un cambio conformacional en la trombina que le permite ejercer una acción activadora sobre la PC, que es entonces liberada de la superficie endotelial y se une a la PS que es su cofactor. El complejo PCA-PS inactiva los factores Va y VIIIa y promueve la fibrinólisis por inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Es importante señalar que el 40 % de la PS se encuentra en el plasma en forma libre, que es su estado funcional, y el resto no tiene actividad biológica y está unida al componente del complemento C4b. La PS actúa incrementando la afinidad de la PCA por los fosfolípidos cargados negativamente, lo que propicia su concentración en la superficie donde se producen las reacciones procoagulantes y permite que los factores Va y VIIIa sean fácilmente accesibles a la acción de este inhibidor.

CAMBIOS EN LAS PLAQUETAS DURANTE EL EMBARAZO

Las plaquetas tienen una función importante en la tendencia trombótica que se produce durante el embarazo y pueden ocurrir los siguientes cambios: (2)

- Aumento de la agregación plaquetaria.
- Aumento de la prostaciclina en vasos maternos y fetales.
- Reducción de la respuesta de la adenilatociclasa a la estimulación por la prostaciclina.
- Disminución de la formación de AMPc.

Al inicio de la década de los 80 se comprobó que en la gestación existía un aumento de la agregación plaquetaria.

Se ha acordado que en la paciente embarazada existe una disminución en el recuento plaquetario durante el último trimestre, pero raramente se observa por debajo de 150 mil, considerándose como un cambio por hemodilución, sin embargo se ha visto que existe un aumento en el consumo y destrucción de estas, la mayor utilización es por una coagulación intravascular generada en la placenta por el embarazo. (3)

Algunos autores han observado que la producción de prostaciclina (PGI₂), prostaglandina sintetizada en la pared vascular a partir de los endoperóxidos lábiles y de conocida acción antiagregante y vasodilatadora, está aumentada en los vasos maternos y fetales cuando se compara con vasos de mujeres no embarazadas. Recientemente se ha demostrado que durante el tercer trimestre del embarazo existe una reducción de la capacidad de respuesta de la adenilatociclasa a la estimulación por la PGI₂ con una disminución de la formación de AMPc, lo que explicaría, al menos en parte, la activación plaquetaria *in vivo* que se presenta en el embarazo. (3) (4)

El AMPc es un segundo mensajero de la activación plaquetaria y se forma a partir del ATP por acción de la adenilatociclasa. Se ha demostrado que los agentes que aumentan el AMPc intracelular, tales como la PGE1 y la PGI2, limitan la reactividad plaquetaria, ya que su elevación incrementa la liberación de Ca^{++} a través de la membrana y promueve su ingreso en el sitio de almacenamiento, el sistema tisular denso. Por otra parte, se ha demostrado que la mayoría de las agonistas de la activación plaquetaria suprimen la formación de AMPc. (4)

Además de los trastornos plaquetarios relacionados con la tendencia trombótica antes mencionados, durante el embarazo se ha observado con cierta frecuencia la presencia de trombocitopenia. Aunque puede tener diversas causas, la mayoría de los casos corresponde a la llamada trombocitopenia gestacional o incidental, si se descarta la preeclampsia. Este tipo de trombocitopenia puede aparecer entre el 6 y el 60 % de los embarazos y no representa ningún riesgo para la madre y el feto.

CAMBIOS EN EL MECANISMO FIBRINOLÍTICO DURANTE EL EMBARAZO

El sistema fibrinolítico representa el evento final del proceso hemostático, pues se encarga de lisar los coágulos de fibrina para propiciar la restauración de la pared vascular. Este mecanismo, en el cual intervienen numerosas proteínas con actividad enzimática, así como activadores e inhibidores, consiste fundamentalmente en la conversión de un zimógeno, el plasminógeno, en una enzima activa: la plasmina. (2)

El embarazo ejerce un efecto notable sobre el sistema fibrinolítico, en el que pueden ocurrir cambios tales como:

- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1.
- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-2.
- Disminución del activador tisular del plasminógeno.

Hasta el tercer trimestre:

- Aumento de productos de degradación del fibrinógeno.
- Aumento de dímero D.

Estos cambios provocan una disminución evidente de su activación, lo que contribuye de manera importante al estado de hipercoagulabilidad. (3). La causa principal de este trastorno es el aumento progresivo del PAI-1 y el PAI-2. El PAI-1, que se sintetiza en las células endoteliales, llega a alcanzar al término del embarazo hasta 3,5 veces su nivel basal, mientras que el PAI-2, que se origina en la placenta, puede aumentar hasta 30 veces su nivel basal al término de la gestación. Después de la separación de la placenta se consumen plaquetas y fibrinógeno disminuyendo sus niveles. Estos niveles se incrementan entre el día 3 a 5 posparto, sin embargo la fibrinólisis recupera su valor normal pocas horas después del alumbramiento. (3) (4)

Algunos autores han observado la disminución del activador tisular del plasminógeno (t-PA).

Aunque durante la gestación existen algunas evidencias de activación del sistema fibrinolítico, como aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y del dímero D, se ha observado que a diferencia de lo que ocurre con el PAI-2 que aumenta progresivamente durante el embarazo, el incremento de estos parámetros se detiene en el tercer trimestre, mientras que los complejos TAT continúan ascendiendo hacia el final de la gestación, por lo que se produce en esta última etapa una franca tendencia hacia la hipercoagulabilidad. (3) (4).

Los cambios más relevantes en el mecanismo hemostático durante la gestación se expresan por activación de la coagulación sanguínea y de las plaquetas, así como disminución de la activación del sistema fibrinolítico, lo que explica la frecuencia de la enfermedad tromboembólica y la CID observadas en el embarazo y en un grupo numeroso de complicaciones de este.

MARCO TEORICO.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS PELVICOS.

La trombosis u obstrucción de un vaso sanguíneo por plaquetas y fibrina es un mecanismo que preserva el volumen sanguíneo y preserva la vida, sin embargo con frecuencia este mecanismo no es deseable ya que puede causar isquemia e infarto de los miembros y de los órganos vitales. La forma más común de trombosis durante el embarazo compromete las venas de la pantorrilla, el muslo y la pelvis. La característica más importante de la trombosis de las extremidades y de la pelvis es que con frecuencia se complican durante el embarazo o puerperio con tromboembolia pulmonar (EP), considerándose una amenaza para la vida en las mujeres embarazadas. (23) (24)

EPIDEMIOLOGIA.

El tromboembolismo venoso es una de las mas comunes causas de mortalidad materna en el mundo. El tromboembolismo venoso es 10 veces mas frecuente en embarazadas en que en pacientes no embarazadas de la misma edad. La necesidad de un adecuado manejo del tromboembolismo venoso profundo (TVP) durante el embarazo es importante ya que la morbilidad materna por esta causa es alta durante el puerperio, con un 90% en el miembro pélvico izquierdo en comparación con mujeres no embarazadas en los que se presenta en un 55%. (14)

En un estudio retrospectivo de cohorte se estimo que la incidencia de tromboembolismo venoso es de 5-12 por 10 000 embarazos en el periodo antenatal y de 3-7 de cada 10 000 embarazos en el periodo postparto, en comparación con pacientes de la misma edad no embarazadas de 1.6 por 10 000 pacientes. La incidencia total de tromboembolismo venoso profundo es de 0.5 a 0.7% en cada embarazo, considerándose que en el posparto se incrementa hasta un 2.7-20 / 1000 embarazos por mes. (18) (19) (24)

Dentro de las mas fatales complicaciones de esta patología encontramos el embolismo pulmonar (EP) que se presenta en 1 de cada 750 embarazos, con una mortalidad materna del 15% aproximadamente, con el tratamiento antocoagulante disminuye el índice de embolia pulmonar a 4.5% con un índice de mortalidad menor a 1%.. La estimación de TVP en el primer mes del posparto son hasta 20 veces lo esperado en mujeres no embarazadas

El riesgo de tromboembolismo venoso profundo es 5 a 6 veces mas en mujeres embarazadas que en las no embarazadas de la misma edad.

FACTORES DE RIESGO.

Los factores d riesgo clínicos que se consideran como son la historia familiar, historia de un evento previo de trombosis, obesidad, la edad avanzada mayor de 35 años, las venas varicosas, los traumatismos y el reposo en cama; los factores de riesgo clínicos en el embarazo en particular incluyen la multiparidad mas de 4 partos, el parto complicado (que incluye cesarea), preeclampsia, y el uso de estrógenos para la supresión de la lactancia, a estos factores de riesgo se le deben agregar los asociados de los estados de hipercoagulabilidad especificos definidos por las pruebas de laboratorio y enfermedades hereditarias, como son los trastornos hematológicos como el síndrome de anticuerpos antifosfolipidos: anticoagulante lúpico, resistencia a la proteina C activada- factor V de Leiden (0.2%), deficiencia de antitrombina III, enfermedades mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia), deficiencia de la proteina C (0.25%) y S, hiperprotrombinemia, hemocisteinuria, entre otras. (7) (14) (18) (19)

FISIOPATOLOGÍA.

Hace mas de 150 años Virchow explico las tres causas de trombosis, y aún hoy son aceptadas, considerando que la trombosis es consecuencia de las alteraciones a nivel del vaso, de la lentificación del flujo sanguíneo (estasis) y de las alteraciones en la composición de la sangre.

La alteración en la pared del vaso se presenta como daño endotelial que inhibe la formación del coágulo, lo cual expone sustancias trombogénicas en la pared del vaso, como el colágeno y la membrana basal, el traumatismo de la pared del vaso se produce de manera obvia durante el embarazo ya sea por vía vaginal o quirúrgica .El flujo venoso de las piernas se retarda durante el embarazo por la presión del útero grávido sobre las venas iliacas. Las alteraciones de los componentes de la sangre incluyen en aumento moderado o severo de algunos factores de coagulación y una disminución de los componentes de los sistemas naturales de anticoagulación y fibrinólisis, cambios que se consideran como fisiológicos durante el embarazo, comentados previamente.(3) (14) (18) (19) (24)

CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO.

Los síntomas característicos de la trombosis venosa profunda consisten en dolor , edema, sensibilidad, calor y cambios de la coloración que ocurren en la pierna, en especial en la pierna izquierda en la mujer embarazada y en ocasiones en el muslo. El riesgo de EP se asocia con flebitis femoral o iliaca, por lo tanto el edema del muslo es especialmente importante. Sin embargo de un 20 a 30% de las pacientes con flebitis de la pierna también tienden a desarrollar flebitis iliaca o femoral.(3) (14) (24)

El venograma muestra al sistema venoso en su totalidad (toda la extremidad) y son el único método disponible para realizar el diagnostico y detectar TVP en pantorrilla considerándose como el gold standard para el diagnostico de tromboembolismo venoso (19) . Sin embargo el contraste que se utiliza en la flebografía puede provocar flebitis por sí mismo y el beneficio que se suma al ver los vasos iliacos se debe sacrificar para evitar la exposición del feto a radiación, así mismo considerándose como un método invasivo . Las técnicas de ecograficas (USG) son los estudios mas utilizados con mayor sensibilidad (91%) y especificidad (99%) para detectar TVP en muslo, considerándose como un estudio no invasivo en el que no se expone al producto a radiación. Si existe una sospecha de TVP alta a nivel de vasos iliacos , con hallazgos negativos de los vasos de muslo por ecografía , la técnica de elección parecen ser la tomografía computarizada (TC) (sensibilidad del 95% y especificidad del 96%) abdominal con su riesgo de radiación pertinente o la resonancia magnética (sensibilidad 100% y especificidad del 90%) (RM).(19) (24)

Un estudio con imágenes que demuestren la trombosis nueva de los vasos proximales implica la necesidad de anticoagulación con heparina, un estudio que muestra solo trombosis venosa de la pantorrilla es una indicación de cuidado estricto para detectar el desarrollo de trombosis iliaca o femoral, mediante la realización de estudios de ecografía seriados cada 2 o 3 días durante 1 a 2 semanas, mientras se aplica tratamiento sintomático.

Los signos y síntomas de tromboembolismo pulmonar incluyen disnea, taquipnea, tos, dolor pleurítico, taquicardia, fiebre, ansiedad, diaforesis, cianosis y hemoptisis. La evaluación inicial incluye examen físico, oximetría de pulso, gasometrías arterial, electrocardiograma y una radiografía de tórax.(24).

TRATAMIENTO.

La ausencia de estudios aleatorizados controlados en embarazadas complicadas con tromboembolismo , es complicado hacer recomendaciones para su manejo. El manejo inicial las pacientes con trombosis venosa profunda y embarazo una vez diagnosticadas se debe iniciar manejo anticoagulante inmediato por vía parenteral con heparina común o no fraccionada o una de sus variedades de peso molecular bajo (HBPM), el propósito de este tratamiento es prevenir una EP . Se espera que el sistema fibrinolítico propio del organismo disuelva la mayoría de los coágulos que ya se encuentren presentes.

USO DE ANTICOAGULANTES Y EMBARAZO.

ANTICOAGULANTES ORALES. (AO)

Formulación química de los anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales poseen una estructura química muy similar a la vitamina K . Estas poseen un doble anillo y un residuo. Las sustancias con actividad antivitaminas K poseen un doble anillo similar o estructuralmente parecido y difieren por la naturaleza del residuo(5)(16) . Existen dos tipos de derivados: (5)

1.- Derivados de la cumarina

- Warfarina
- Acenocumarol
- Tiocumarol

2.- Derivados de la indanediona

- Fenindiona
- Fluindiona

Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales interfieren con la disponibilidad de la vitamina K en el hígado . La vitamina K cuando alcanza el hígado se halla en forma de vitamina K quinona . Gracias a la existencia de una vitamina K quinona reductasa se convierte en Vitamina KH₂ o hidroquinona (11) . En esta situación la vitamina KH₂ actúa como coenzima de una carboxilasa vitamino K dependiente que se utiliza para completar la síntesis por el hepatocito de algunos factores de la coagulación (factores II , VII , IX y X , aunque también se utiliza en la síntesis de la proteína C y la proteína S) produciéndose factores de la coagulación carboxilados los cuales se hallan dispuestos para ser activados y ligarse por esta carboxilación con las moléculas de calcio . Esta vitamina K hidroquinona al recibir una molécula de oxígeno se convierte en vitamina K epóxido , la cual a la vez cierra el ciclo convirtiéndose en vitamino K quinona merced al efecto de una vitamino K epóxido reductasa . Existe pues un equilibrio entre las distintas formas de vitamina K , regenerándose in situ la vitamina K de forma inactiva y usada (vitamina K epóxido) a forma activa (Vitamina K hidroquinona) , pasando previamente por su forma natural la vitamina K quinona . Los antagonistas de la vitamina K poseen estructuras similares a los distintos tipos de la vitamina K , así los derivados de las indanediona simulan la vitamina K epóxido reductasa y se colocan como substarto del enzima vitamino K epóxido reductasa dando lugar a una molécula similar pero no igual a la vitamino K quinona que no podrá ser jamás convertida a vitamina K hidroquinona y dando una carencia de esta forma activa de la vitamina . Por otro lado los derivados de la cumarina , que poseen una estructura muy similar a la vitamina K quinona compiten como substrato por la vitamina K quinona reductasa que las convierte en una molécula similar a la vitamina K hidroquinona pero no funcionante Las moléculas que se producen carentes de actividad coagulante se denominan PIVKA .(5) (18)

- Atraviesan la placenta.
- Riesgo de teratogenicidad.
- Riesgo de sangrado fetal.
- Uso en las semanas 13 hasta 35 semanas.

En general los anticoagulantes orales en especial la Warfarian no se recomienda su uso durante el embarazo por estar asociada a malformaciones congénitas (especialmente si la exposición ocurre entre las 6 y 12 semanas de gestación) y por presentar hemorragias fetales

y neonatales importantes. Sin embargo en pacientes consideradas como de alto riesgo en el que de por vida se necesita estar anticoaguladas, como son las pacientes con valvulopatías, síndrome antifosfolípidos, se recomienda en estudios la administración de anticoagulantes orales después de las 12 semanas y hasta las 36 semanas con vigilancia estrecha de INR.

Indicaciones: Reemplazos valvulares mecánicos

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Déficit de AT III, PC, PS

Ajuste de la dosis de anticoagulante oral

Se realiza según el resultado del laboratorio . Para su control se utiliza el resultado del tiempo de protrombina.

Hoy día es obligatorio el empleo de la relación internacional normalizada (INR) como expresión del resultado. Este valor se calcula dividiendo el tiempo de protrombina del enfermo expresado en segundos por el tiempo de protrombina de un control a su vez expresado en segundos. Cada vez que se practica un control de anticoagulante oral , se realiza un recuento de plaquetas y un hemograma completo , esta monitorización sirve al paciente (detección precoz de hemorragias ocultas) como al laboratorio que adquiere un sistema de control de calidad de la hematimetría que realiza.

El ajuste se realiza variando la dosis de forma que aumentamos esta cuando el valor de INR hallado se halla por debajo del valor que pretendemos obtener y disminuimos la dosis si esta se halla por encima . Para este proceder en cada situación fijamos un INR a alcanzar , con unos límites de variación tolerantes. La variación se realiza por pequeñas modificaciones de la dosis , así en el caso de usar Warfarina se modifica la dosis diaria en 1 mg o en 1 mg semanal en el caso de usar el acenocumarol .(5)

El inicio de tratamiento se realiza mientras el enfermo se halla en tratamiento con heparina , correctamente anticoagulado . En esta situación el INR que produce el tiempo de protrombina debe hallarse de 1 o cerca de este valor . Dando 4 mgr / día de acenocumarol o 6 mg / día de Warfarina hasta que este valor llega 2 (normalmente ocurre a los dos días en el primer caso , tres en el segundo) , suprimiendo entonces la heparina . Según sea el valor obtenido se aumentara o disminuirá la dosis al inicio en valores en miligramos de anticoagulante mas elevados que cuando se realiza el control con la paciente estable . La fecha del próximo control será tanto mas alejada cuanto menor sea la variación que se realice , así si se varían mas de 2 mg en Warfarina , esta será a las 48 horas si es de 1 mgr se realizará el control a las 72 horas y si se deja la misma dosis se realizará al cuarto día , si no hay variación se realiza a la semana y si no hay variación entonces a los quince días y si no la hay pasado este tiempo cada tres semanas como máximo (15). Si en un control hay que variar la dosis de forma importante (mas de 2 mg) se realiza un control a los 72 horas , si

esta variación es solo de 1 mg , el próximo control se realiza a la semana o quince días , si el enfermo se hallaba estable previamente . La magnitud de la variación dependerá de la desviación que se obtiene del valor buscado : si esta es de 0.5 , no hay que realizar ajuste , si de forma consecutiva cae en un valor cercano a la misma desviación , del mismo signo , sin que sobrepase el límite de 0.5 puede modificarse la dosis en 1 mg , citando al enfermo a los 15 días . Si la desviación es superior a 0.5 y se halla entre 0.5 y 0.8 se variará la dosis en 1 mg , citando al enfermo para el cabo de 15 días . Si la desviación se halla entre 0.9 y 1.3 , se aumenta o disminuye la dosis en 2 mg /día y se cita al enfermo a la semana . Si la desviación es superior a 1.3 por debajo se da una dosis de 3 mg / día superior , si es superior a 1.3 por encima del valor a alcanzar , depende del valor obtenido se realiza el siguiente proceder (5) (6) (18) (21) (24)

- Si se halla entre 1.3 y 1.8 se interrumpe un día la administración y se reinicia con 1 mg menos . Control a las 72 horas
- Si se halla entre 1.8 y 2.5 se paran dos días la administración y se reinicia con 2 mg menos . Control a las 72 horas
- Si es superior a 2.5 , se da 1 mgr de vitamina K (una gota de Konakion en agua) por cada entero que se alcance , sin superar las cinco gotas . Se interrumpe la administración un día y a las 48 horas se controla de nuevo.

Interacciones entre otros medicamentos y los anticoagulantes orales

La interacción entre anticoagulantes orales y vitamina K puede afectarse tanto por una potenciación de su acción como por un efecto inhibitorio . ambos son temibles , ya que en el primer caso existe una tendencia a la hemorragia , mientras que en el segundo se produce una tendencia a la recidiva trombótica.

Medicamentos que interfieren con los anticoagulantes orales (5)

1.- Potencian su acción

- **Totalmente contraindicados**

Ácido acetilsalicílico a dosis altas, Miconazol ,Fenilbutazona ,Ticlopidina

- **Se desaconseja su asociación**

Antiinflamatorios no esteroideos (Excepción de Nabumetona, Diclofenaco)
Cloramfenicol ,Diflunisal ,Latamoxef

- **Precaución en su empleo**

Alopurinol ,Amiodarona ,Esteroides anabolizantes alquilados en C17 ,Cimetidina, Cipraside, Danazol, Disulfiram, Glucocorticoides, Ciclinas ,Eritromicina, midecamicina, Fibratos (clofibrato , fenofibrato , gemfibrozil), Fluroquinolonas, Ciprofloxacino, Norfloxacino, Fluconazol,

Itraconazol, Flutamida, Fluvoxamina, Hormonas tiroideas, Nitro 5 imidazol, Paroxetina, Pentoxifilina, Propafenona, Sulfometoxazol, Tamoxifeno

2.-Reducen su efecto

Barbitúricos, Colestiramina, Fenobarbital, Griseofulvina, Primidona, Rifabutina, Rifampicina, Carbamacepina, Fenazona antipirina, Fenitoina, Sucralfato

Contraindicaciones al uso de anticoagulantes orales (5)

Se consideran contraindicaciones absolutas

1.-Trastorno de la hemostasia

Anomalía constitucional, trombocitopenia de menos de 70000 plaquetas / mm³, insuficiencia hepatoceleular severa, o insuficiencia renal crónica.

2.-Probabilidad de lesión hemorrágica evolutiva

Accidente vascular cerebral hemorrágico, isquemia reciente, neurocirugía, traumatismo ocular o craneal reciente (salvo si se ha descartado una lesión cerebral), presencia de úlcera gastroduodenal no cicatrizada o varices esofágicas.

3.-Hipertensión arterial severa no estable

4.-No cooperación del enfermo con trastornos psiquiátricos o alcoholismo . También en enfermos que no poseen ningún trastorno psiquiátrico pero que no comprenden la necesidad de realizarse controles ni la frecuencia de estos .

Efectos secundarios de los anticoagulantes orales

Los principales efectos secundarios que se esperan del manejo de AO son la hemorragia en primer lugar con una incidencia de 1.7 por cada 100 pacientes en un año, presentándose tres tipos de hemorragias, las fatales (de tipo neurológico como son la intraparenquimatosa o subdural), las hemorragias mayores (hemorragia intracerebral y retroperitoneal o aquella que requiere de hospitalización para transfusión) y las hemorragias menores (musculares, hematuria, sangrado de tubo digestivo, o hemorragias en cavidades como hemoperitoneo o hemopericardio). (5) (18)

Otros efectos secundarios no hemorrágicos de este tipo de anticoagulantes son las que se provocan en el feto, consideradas como embriopatías de los cumarínicos que consisten en hipoplasia nasal, condrodisplasia puntacta cuando la exposición ocurre en el primer trimestre de la gestación y anomalías en el sistema nervioso central cuando la exposición ocurre en cualquier trimestre de la gestación, así como hemorragias fetales y abortos. Otros efectos secundarios son las manifestaciones alérgicas y necrosis cutáneas, debidas a la caída rápida de la proteína C y el factor VII, produciendo un estado transitorio

de hipercoagulabilidad pudiendo provocar necrosis de piel o de mamas; caída de cabello.
(18) (19) (20)

Manejo de las hemorragias que aparecen bajo tratamiento con anticoagulantes orales

Hay que tener presente los puntos siguientes: (5)

1.-Urgencia que requiere la solución del episodio hemorrágico

Según la localización de la hemorragia y su magnitud , podemos aplicar varias soluciones , teniendo en cuenta el tiempo que tardaremos a normalizar (INR < 1.3) su estado hematológico , así:

- o Si suprimimos el tratamiento tardaremos de 3 a 4 días en caso de utilizar warfarina o 1 a 2 días si usamos acenocumarol
- o Si se administra vitamina K tardaremos horas , como máximo un día
- o Si se administra plasma o concentrado de factores de la protrombina , el efecto será inmediato

2.-INR actual

Depende de si existe sobredosificación o no , y del grado de la misma se normalizará con una o otra de las anteriores soluciones.

3.-Necesidad de corrección total de la hipocoagulabilidad . Puede suceder , y esta es una situación frecuente que sea necesario disminuir la dosificación pero sin normalizarla (sobretodo si se emplean dosis altas de vitamina K (mayores de 5 mg) . Si observamos que la hemorragia no es grave y después de las primeras medidas de corrección esta ha cedido será necesario no corregir completamente la hipocoagulabilidad y llevar de nuevo a la paciente a la zona terapéutica . Si hay un hematoma quirúrgico debemos normalizar la coagulación proceder a la evacuación e iniciar un tratamiento con heparina hasta que no vuelve a hacer efecto los anticoagulantes orales.

4.-Causa de la hemorragia . En las sobredosis la mayoría de hemorragias espontáneas no tienen causa subyacente , pero en las hemorragias digestivas o urogenitales que aparecen con dosis normales debemos buscar una causa subyacente.

B) HEPARINAS NO FRACIONADAS Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

HEPARINAS NO FRACCIONADAS (HNF) FRENTE A HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM).

La heparina es un glucosaminoglicano constituido por la unión de cadenas alternantes de D-glucosamina y ácido urónico, glucurónico o idurónico. La heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de cadenas de sacáridos de diferente longitud, con un peso

molecular que oscila entre 3.000 y 30.000 D, que se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo o del pulmón de la vaca. El origen biológico tiene su importancia pues la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina, rara y compleja entidad inmunológica, es superior con las heparinas de origen bovino (2,9%) que con las de origen porcino (1,1%). En cuanto a sus características farmacocinéticas, debemos destacar que no se absorbe por vía oral, se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal.(16)(18) (19).

El mecanismo de acción de la HNF consiste en la unión a la antitrombina III (AT-III), la cual presenta gran afinidad por la trombina (factor II) y el factor Xa. La zona de la heparina con capacidad de unión a la AT-III es un pentasacárido ("pentasacárido crítico"), que se encuentra distribuido aleatoriamente a lo largo de todas las cadenas. Cualquier cadena que contenga este pentasacárido puede unirse a la AT-III, causando un cambio conformacional en el lugar activo de fijación de la AT-III con el factor Xa, que acelera su interacción con este último produciendo finalmente su inactivación. En cuanto a la acción de la heparina sobre el factor II, es necesaria la formación de un complejo ternario heparina-AT-III-factor II para dar lugar a la inactivación de éste, y este complejo sólo se puede formar con cadenas de al menos 18 sacáridos de longitud (peso molecular [PM] > 5.400 D). Aunque la HNF inhibe la acción de la trombina y del factor Xa, su efecto se produce fundamentalmente a expensas de la inhibición del factor Xa, debido a que la trombina unida a la fibrina requiere mayor dosis de heparina para conseguir su inhibición. La importancia relativa de la inhibición del factor Xa y IIa no está del todo clara, pero clásicamente se ha relacionado la actividad antitrombótica con el factor Xa y la actividad anticoagulante (prohemorrágica) con el factor IIa. Además la heparina también puede inhibir a los factores IXa, XIa y XIIa. Posee un efecto anticoagulante inmediato y de desaparición rápida. (18) (19) (9)

Cuando sometemos a la heparina a despolimerización química o enzimática obtenemos las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son fragmentos de 2.000 a 9.000 D. Las HBPM se unen a la antitrombina III, pero debido a que entre un 50-75% de las cadenas que forman estas moléculas poseen una "longitud crítica" menor de 18 sacáridos, son capaces de inhibir el factor Xa, pero no el IIa, lo que podría implicar menores problemas hemorrágicos asociados. (20)

Las HBPM se administran de forma subcutánea, siendo su biodisponibilidad del 100%, con una vida media plasmática de dos a cuatro veces más prolongada que la HNF, produciéndose su eliminación también a través del riñón, por lo que está incrementada su semivida plasmática en enfermos con fallo renal.

Aunque todas las HBPM poseen unas características similares, existen diferencias entre ellas en cuanto a peso molecular, vida media y selectividad por el factor Xa. En principio, después de todo lo expuesto, parece lógico pensar que la HBPM ideal sería aquella con un peso molecular más bajo y, por ello, con una mejor relación actividad anti-Xa/anti-IIa, de forma que se acentúe el efecto antitrombótico, minimizando el potencial hemorrágico. Otros factores importantes a tener en cuenta serían una vida media más prolongada y una menor capacidad de unión a plaquetas. (18) (19)

Como ya se ha comentado previamente, es muy importante la longitud de las cadenas de sacáridos en relación con la actividad farmacológica. Cabe destacar que la bemiparina,

considerada como una HBPM de segunda generación, se obtiene mediante un método de fraccionamiento novedoso, que consiste en una betaeliminación en medio no acuoso, consiguiéndose una óptima distribución de sus fragmentos, de tal forma que el porcentaje de fragmentos de más de 6.000 D es muy inferior al resto de las HBPM, con una proporción elevada de cadenas por debajo de la longitud crítica ($PM < 5.400 D$), que presentan actividad antifactor Xa (antitrombótica) pero no actividad antifactor IIa (anticoagulante).

La HNF tiene limitaciones de tipo farmacocinético debido a su unión no específica a proteínas y células. Estas limitaciones se manifiestan como una pobre biodisponibilidad a dosis bajas, variabilidad en su respuesta anticoagulante y una vida media corta. Algunas proteínas a las que se une la heparina forman los reactantes de fase aguda positivos, elevados en enfermos graves. La variabilidad en los valores plasmáticos de las proteínas que ligan la heparina en pacientes con enfermedad tromboembólica y en pacientes graves es responsable de la respuesta anticoagulante impredecible de la heparina y de sus altos requerimientos en algunos de estos enfermos (resistencia a la heparina).

Aparte de las complicaciones hemorrágicas, comunes a todos los anticoagulantes, la heparina puede producir trombocitopenia del 1-3% caracterizada por el desarrollo de anticuerpos IgG contra el factor 4 plaquetario-heparina resultando activación de plaquetas con trombocitopenia (sin embargo en un estudio publicado en 2001 de M Barden, se determino que la trombocitopenia durante el embarazo es extremadamente rara(17) y trombosis arterial y venosa y osteoporosis vertebral 4 de cada 184 pacientes (2.2%) (18) La eficacia limitada de la heparina en la angina inestable, angioplastia coronaria de alto riesgo y trombólisis coronaria puede ser explicada por la incapacidad de inactivar la trombina ligada a la fibrina y el factor Xa unido al complejo protrombinasa.

Comparadas con las heparinas no fraccionadas, las HBPM poseen una menor capacidad de unión a proteínas no específicas con la correspondiente mejora en la predictibilidad dosis-respuesta. También es menor su unión a macrófagos, lo que explicaría su vida media más prolongada, su menor tasa de extracción hepática y su lenta eliminación renal. Además, tienen una capacidad reducida para unirse a células endoteliales, por lo que su absorción es mayor, resultando en un óptima biodisponibilidad. Por último, su baja unión a plaquetas se manifiesta como un menor riesgo de aparición de fenómenos hemorrágicos y una incidencia baja de trombocitopenia inducida (TI) (0.53%). Sin embargo, en la actualidad está contraindicado el uso de HBPM en la TI por HNF, ya que no se ha demostrado que sean eficaces en la sustitución por HNF en estos casos.

La capacidad de unión a los osteoblastos también es menor que la de la HNF, con disminución de la densidad ósea ocasionando osteoporosis, condicionando fracturas de cualquier parte de cuerpo, asociado a un uso de HNF de mas de un mes de uso (2.2%), sugiriendo la administración concomitante de calcio y vitamina D. (7) (18) .Existe un ensayo clínico que sugiere que las HBPM se asocian con baja incidencia de osteoporosis, pero se deben realizar estudios más específicos, con un diseño apropiado, para demostrarlo.

Aunque la HNF constituye el anticoagulante de elección en pacientes embarazadas porque no atraviesa la barrera placentaria, existen datos que confirman que las HBPM tampoco

atravesan la placenta, así como estudios descriptivos que sugieren que éstas son seguras y eficaces en el tratamiento de procesos tromboembólicos durante el embarazo.

Las ventajas globales de las HBPM respecto a la heparina no fraccionada son, por tanto: *a)* una vida media más larga, por lo que se pueden administrar en una o dos dosis al día; *b)* mejor biodisponibilidad, administrándose siempre por vía subcutánea, permitiendo una mayor movilidad del paciente y el tratamiento domiciliario, y *c)* menos variabilidad individual y un efecto anticoagulante más predecible, por lo que no es necesaria la monitorización del tiempo parcial de tromboplastina activado. (7) (18) (19)

Otro manejo aparte del uso de anticoagulantes se describe el manejo de filtros de vena cava, con indicaciones precisas cuando existe extensión del proceso trombotico hasta vena cava, cuando hay recurrencia de la trombosis, cuando existe embolismo pulmonar aun con anticoagulación, cuando estas contraindicada la terapia anticoagulante, es necesario la utilización de filtros de vena cava , el mas utilizado es el filtro de Greenfield. (22)

REPORTE DE MANEJO DE ANTICOAGULANTES Y EMBARAZO EN LA LITERATURA.

Se reportan esquemas similares del uso de los anticoagulantes durante el embarazo, poniendo bien establecido que el uso de anticoagulantes orales de tipo warfarina no se deben de utilizar antes de la semana 36 de gestación por el alto riesgo de hemorragia en el producto y en la madre. Por otra parte dadas las características favorables del uso de anticoagulantes como el de la heparina no fraccionada (HNF) y de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), como son el que no atraviesan la barrera hematoencefalica no se consideran riesgosa la utilización de estas durante el embarazo ya que no tienen riesgo de teratogenesis o de hemorragia fetal, sin embargo se consideran los otros efectos adversos de su utilización en mayor o menor grado la trombocitopenia o la osteoporosis; el riesgo de que se presente la trombocitopenia con HNF durante el uso continuo entre 5 a 15 días, es del 1-3%, en comparación con el riesgo mucho menor de las HBPM. (0.1%) (7)

Existen diferentes manejos en la literatura, sin embargo todos concluyen que en forma inicial a la trombosis hay que dar dosis de anticoagulación plena por infusión intravenosa.

Heparina no fraccionada:

1.- Se considera que para el manejo agudo de la trombosis se utiliza heparina no fraccionada en bolo inicial de 5000UI durante 5 min (80 U / kg) seguida de una infusión intravenosa de 1000 a 2000 UI por hora (ó 18 UI/kg/hr), con controles del TPT cada 6 hrs durante 24 hrs, llevando el TPT a 1.5 a 2.5 de los valores de control del laboratorio, durante 3-7 días, para posteriormente continuar con HNF aplicación subcutánea cada 12 hrs. (14)(18) (19)(23) (24)

2.- La heparina no fraccionada administrada subcutáneamente es otra alternativa para el manejo de la trombosis venosa profunda durante el embarazo, administrando dos veces al día en forma subcutánea de 15000 a 20000 UI (250 UI /kg cada 12hrs) , seguidas después del bolo inicial de 5000 UI, continuando con un control posterior a las 6 hrs del TPT llevando el TPT a 1.5 a 2.5 del tempo de control de laboratorio(6) (12).(14) (19)(12) (13)

Heparina de bajo peso molecular:

1.- Otro esquema contemplado para el manejo de la trombosis venosa profunda se considera a las heparinas de bajo peso molecular principalmente la enoxaparina a 1 mg/kg administrada dos veces al día, o de daltaparina a 100U/kg dos veces al día llegando a un máximo de 18000U en 24 hrs., llevando un control de los niveles de la actividad del antifactor Xa considerándose como rango terapéutico los niveles de 0.6-1.2 u/ml para llevar el monitoreo y eficacia de la anticoagulación. (6) (8) (12) (14) (18)

Se considera además un esquema establecido de acuerdo al peso de la paciente quedando de la siguiente manera: (14)

<u>Peso de la paciente embarazada (kg).</u>	<u>Dosis de enoxaparina (mg).</u>
<50	40
50-60	60
70-80	80
>90	100

Anticoagulantes orales:

Se ha reportado un riesgo de hasta 6.4% de defectos congénitos especialmente con el uso de Warfarina antes de las 12 semanas de gestación caracterizado por embriopatía congénita con alteraciones que se caracterizan por hipoplasia nasal, cierre temprano de epifisis, en relación a sistema nervioso central ocurren defectos como hidrocefalia, hemorragia intracerebral la cual puede ocurrir en cualquier trimestre y a largo tiempo anomalías en el neurodesarrollo lo cual limita su uso durante el embarazo. El uso de anticoagulantes orales se reporta después de la semana 13 de gestación y antes de la semana 35, reportando principalmente el uso de acenocumarina a dosis de 2 mg diarios, iniciando su manejo 72 hrs previas en combinación con heparina ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular y después de este tiempo suspender la heparina y continuar solo con la acenocumarina. Este uso se refiere a las patologías de base en las que la mujer debe de estar siempre anticoagulada como en el caso de madres con reemplazo valvular. Durante el puerperio inmediato 6 a 12 hrs se inicio nuevamente el manejo con anticoagulantes orales hasta 6 a 8 semanas posparto.(8) (10) (12) (18) (19) (14).

La Warfarina se encuentra contraindicada durante el embarazo (6), sin embargo en algunos estudios recomiendan que en los periodos de mayor riesgo como son de las 6 a las 12 semanas de gestación se sustituya el uso de anticoagulantes orales por HNF o HBPM para disminuir el riesgo de embriopatía. (6)(21).

Dosis de mantenimiento en pacientes con trombosis venosa profunda durante el embarazo.

Los fármacos utilizados para la terapia de mantenimiento de la trombosis venosa profunda durante el embarazo son la HNF y la HBPM, debiendo continuarse durante toda la gestación el manejo debido a los cambios protromboticos del embarazo, o mínimo por 6 meses más, posterior a la resolución del parto la anticoagulación debe de continuar por un periodo de 6 a 12 semanas (utilizando de ser posible la Warfarina iniciando su administración al 2do o tercer día postnatal), si no se cuenta con factores de riesgo adicionales para la trombosis venosa la dosis se puede manejar a dosis profilácticas. (14)

Profilaxis :

Se agrupan aquellas patologías preexistentes que pueden incrementarse el riesgo de tromboembolismo venoso profundo, el uso tanto en situaciones de alto riesgo trombótico (implantar una válvula cardíaca) como para evitar una nueva trombosis en enfermos que han presentado un episodio. Varios grupos de mujeres se encuentran ante un riesgo aumentados de desarrollar TEV durante el embarazo, el posparto o en ambos periodos por lo que se requiere una anticoagulación profiláctica. Las mejores candidatas para la anticoagulación son las mujeres con un antecedente de TEV en un embarazo previo, o fuera del embarazo, en especial si el TEV no fue provocado, recurrente o se asocia con antecedentes de historia familiar, pacientes con trastornos hereditarios hematológicos que se encuentran como factor de riesgo para desarrollar TEV.(7) (20)

El manejo profiláctico para las mujeres embarazadas se basa principalmente a base de heparina sodica en dosis de 5000 U hasta los niveles terapéuticos completos (ajustadas a TPT a las 6hrs) cada 12 hrs durante todo el embarazo., suspendido durante la labor de parto y reiniciado posterior a este por 6 a 8 semanas.

- Enoxaparina 40 mg subcutáneos 1 vez al día.
- Dalteparina 5000UI una vez al día.

Planteamiento del problema.

- El riesgo de padecer un evento de trombosis es de 1.8 casos por cada 100 pacientes en la literatura internacional. Sin embargo en México no se ha realizado ningún estudio que determine la prevalencia de TVP y embarazo así mismo no se han descrito la complicaciones que se han tenido con los esquemas de tratamiento. En el Servicio de Perinatología del Hospital General de México se usan esquemas alternativos a los descritos en la literatura internacional

El presente trabajo describirá los esquemas utilizados en nuestro servicio ,su resultado clínico complicaciones y se analizaran con respecto a resultados obtenidos en la literatura internacional.

Hipótesis.

El uso de los esquemas de manejo del Hospital General de México para pacientes con TVP: Heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina o fraxiparina) del inicio del embarazo hasta las 13 semanas para continuar con cumarínicos a dosis ajustada de INR 1.5 a 2 combinada o no con aspirina hasta la semana 36 y el cambio a partir de esta semana a HBPM ó HNF hasta el final del embarazo .Asi como el uso de HNF durante todo el embarazo produce resolución de la trombosis venosa profunda (TVP) y mínimas complicaciones agudas y crónicas en la paciente y en el producto similares a los esquemas reportados en la literatura internacional.

Objetivo.

Determinar la evolución clínica , porcentaje de curación y complicaciones del uso de los esquema de anticoagulantes para el manejo de pacientes con TVP de el Hospital General de México .

Objetivos Específicos:

- 1.-Determinar los diferentes esquemas anticoagulantes utilizados.
- 2.-Determinar el porcentaje de curación con cada esquema.
- 3.- Determinar las complicaciones ,y caracterizar cada una de ellas, de los esquemas de tratamiento realizados.
- 4.-Determinar la edad gestacional de presentación de cada caso de TVP.
- 5.- Determinar la edad de las pacientes de cada caso en el momento de presentación de TVP.
- 6.-Determinar la prevalencia de TVP en las pacientes hospitalizadas en el Hospital General de México.
- 7.-Determinar la frecuencia de TVP por cada extremidad.
- 8.-Determinar la evolución clínica y pronostico del producto de acuerdo a Apgar y Capurro a el nacimiento
- 9.-Analizar resultados de acuerdo a los reportados en la literatura internacional.

Material y Métodos

Se realiza un estudio observacional trasversal retrospectivo .

Se utilizan expedientes del archivo de la unidad de Ginecología del área de Perinatología , previa autorización de las autoridades correspondientes , del período 2002 al 2003

Criterios de inclusión : 1.-pacientes con diagnóstico de Trombosis venosa profunda de cualquier extremidad. 2.- Con cualquier trimestre de gestación 3.- Manejado con los esquemas de tratamiento anticoagulante usado en el HGM 4.-Pacientes con expedientes completos .5.- Pacientes quienes tuvieron su control prenatal y atención de parto ó cesárea en la unidad de Gineco-Obstetricia del HGM.

Criterios de exclusión: 1.-Pacientes con diagnóstico de TVP y/o síntomas y signos de presunción antes de la semana 0 de la gestación. 2.- Pacientes quienes recibieron tratamiento previo para TVP durante el embarazo actual en otra institución. 3.- Pacientes con uso crónico de anticoagulantes antes del embarazo. 4.- Pacientes con uso crónico de antiagregantes antes del embarazo 5.- Pacientes con alteraciones metabólicas o genéticas proclives a antocoagulación fallida (ej deficiencia de factor V leiden, anemia deprimocítica, hemofilia A y B, trombocitosis esencial, síndrome antifosfolípido etc).

DEFINICIONES:

Se considerò Trombosis venosa profunda (TVP) a las pacientes quienes tuvieran por lo menos 3 signos y/ó síntomas clínicos: dolor , edema y rubicundez en alguna región de la extremidad así como maniobra de Lasegue y Hommans + .Y con ultrasonido doppler confirmatorio.

Los esquemas de tratamiento utilizados en el Servicio de Gineco-Obstetricia son:

1.-Enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs hasta la semana 13, posteriormente con acenocumarina titulada de acuerdo a INR 1.5 a 2 hasta las 36 semanas y finalmente cambio nuevamente con HBPM a la dosis ya comentada hasta el final del embarazo.

2.-Heparina 5000u sc c 24hrs hasta la semana 13 ,posteriormente continuar con cumarina titulada INR 1.5 a 2 y aspirina 100mg vo c 24hrs hasta las 36 semanas y finalmente cambio nuevamente a heparina a la dosis comentada hasta el final del embarazo.

3.-Acenocumarina titulada a INR 1.5 a 2 de la semana 13 a la 36 y posterior indicación de heparina 5000u sc c 24hrs hasta el final dem embarazo.

4.- Enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs durante todo el embarazo

5.- Enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs hasta las 13 semanas , posteriormente acenocumarina titulada INR 1.5 a 2 y aspirina 100mg vo c 24hrs hasta las 36 semanas y finalmente nuevamente con HBPM a la dosis comentada hasta el final del embarazo.

6.- Enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs hasta las 13 semanas ,posteriormente acenocumarina titulada 1.5 a 2 u y aspirina 100mg vo c 24hrs hasta las 36 semanas y finalmente heparina 5000u u sc c 24hrs hasta el final del embarazo

7.- Heparina 5000u sc c 24hrs durante todo el embarazo.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido del 1° de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2003 se ingresaron al servicio de Perinatología de la Unidad de Ginecobstetricia del Hospital General de México un total de 2234 pacientes, 26 con trombosis venosa profunda correspondiendo a 1%. Con una prevalencia de 1.1 x 100 pacientes. (Grafico 1.)

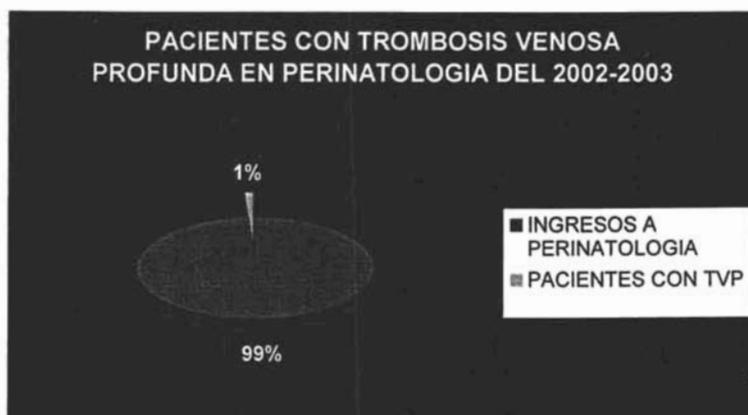


Gráfico 1.

La relación de edad materna y de la presentación de la trombosis venosa profunda entre los 31 a 35 años correspondió a 34% , el 23% entre 15 a 20 años , el 19% de 26 a 30 años, el 12% de 21 a 25 años y el 12% a mayores de 35 años (Gráfico 2.).



Grafico 2.

La relación entre edad gestacional y la presentación de trombosis venosa profunda, se observó lo siguiente: en 10 pacientes se presentó pasando las 31 semanas (38.46%), en 9 pacientes menor de las 20 semanas (34.61%) y en 6 pacientes entre las 21 a 30 semanas (23.07%), con una menor incidencia en el puerperio inmediato, con solo 1 caso (3.84%). (Grafico 3).

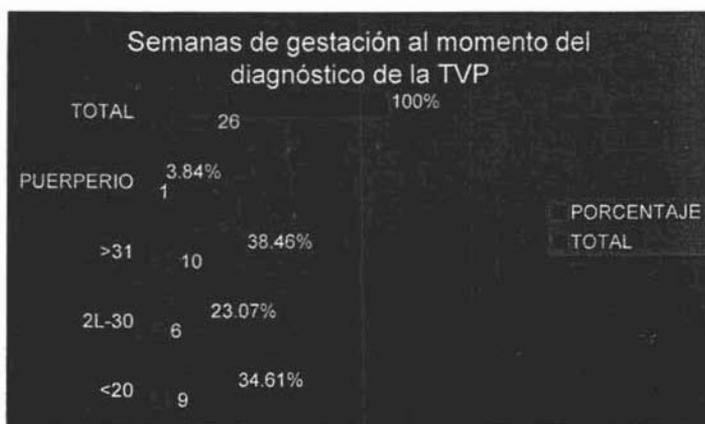


Grafico 3.

El porcentaje en cuanto al miembro pélvico más comúnmente afectado correspondió al izquierdo con un total de 21 pacientes (80.7%), en segundo lugar el miembro pélvico derecho con un total de 4 (15.3%) y en tercer lugar con la menor incidencia en forma bilateral con un caso reportado (3.8%). (Grafico 4).

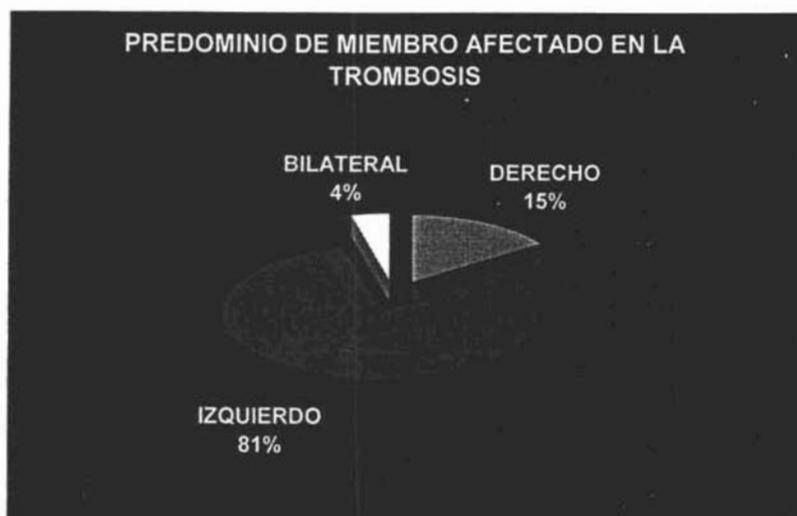


Grafico 4.

Se administraron diferentes esquemas y combinaciones de anticoagulantes. Del total de 26 pacientes en 7 se administró enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs hasta la semana 13, posteriormente con acenocumarina titulada de acuerdo a INR 1.5 a 2 hasta las 36 semanas y finalmente cambio nuevamente con HBPM a la dosis ya comentada hasta el final del embarazo.. A 3 pacientes se administró Heparina 5000u sc c 24hrs hasta la semana 13 ,posteriormente continuar con cumarina titulada INR 1.5 a 2 y aspirina 100mg vo c 24hrs hasta las 36 semanas y finalmente cambio nuevamente a heparina a la dosis comentada hasta el final del embarazo. Solo 1 paciente recibió acenocumarina titulada a INR 1.5 a 2 de la semana 13 a la 36 y posterior indicación de heparina 5000u sc c 24hrs hasta el final del embarazo ; 7 fueron manejadas con enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs durante todo el embarazo; A 2 pacientes mas se indicó enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs hasta las 13 semanas , posteriormente acenocumarina titulada INR 1.5 a 2 y aspirina 100mg vo c 24hrs hasta las 36 semanas y finalmente nuevamente con HBPM a la dosis comentada hasta el final del embarazo, 1 paciente se manejo con enoxaparina 40mg sc c 24hrs /ó fraxiparina .33mg sc c 24hrs hasta las 13 semanas ,posteriormente acenocumarina titulada 1.5 a 2 u y aspirina 100mg vo c 24hrs hasta las 36 semanas y finalmente heparina 5000u sc c 24hrs hasta el final del embarazo; 1 paciente se manejo con ASA solamente correspondiendo a la que se

presento el cuadro en el puerperio y 3 pacientes fueron manejadas únicamente con heparina 5000u sc c 24hrs durante todo el embarazo. La resolución de la TVP se consiguió en todos los esquemas de tratamiento asignados 100%(GRAFICO 5)

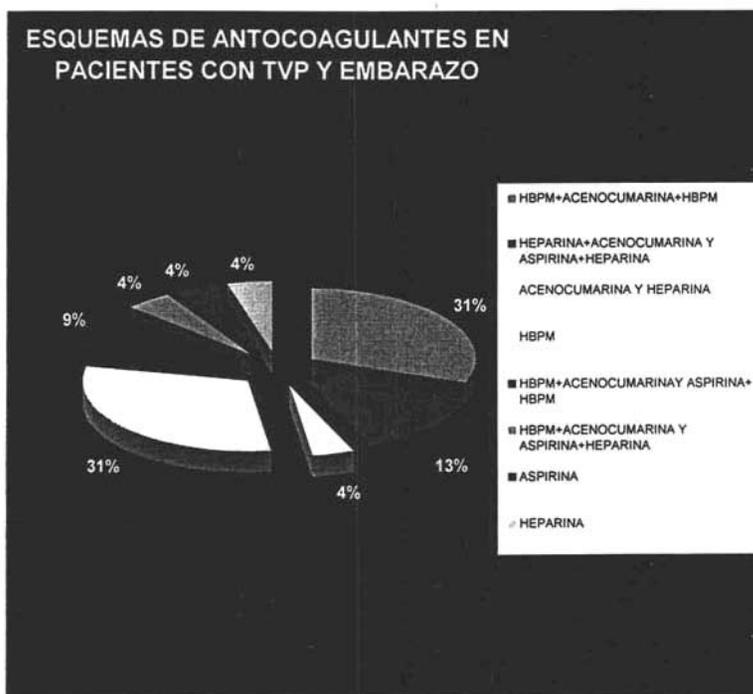


Grafico 5.

No se registraron complicaciones con los diversos manejos anticoagulantes en las pacientes en estudio. (Grafico 6)

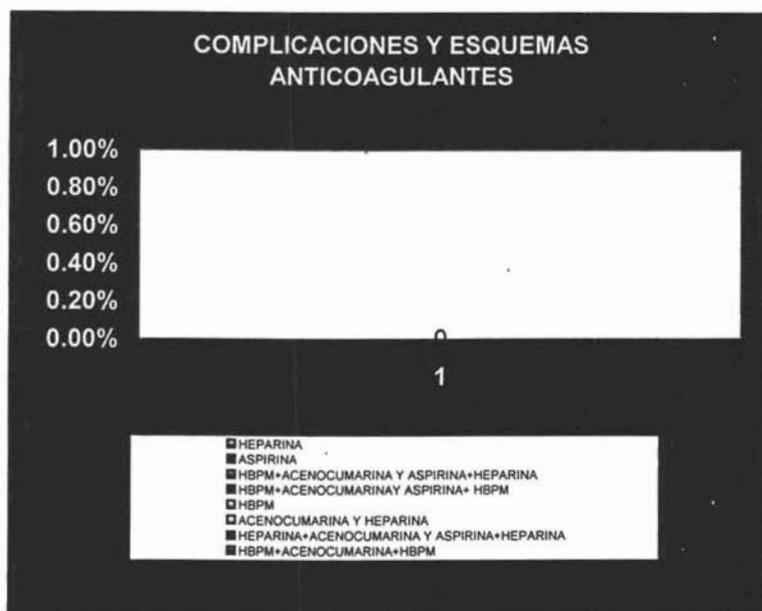


Grafico 6.

La relación del peso de los productos a su nacimiento se mostró que en un 46% correspondió con productos con pesos de 3501 a 3999 kg; un 31% con peso de 2500 a 3000kg; en un 15% con peso de 3001 a 3500 kg; 4% pesos de mas de 4 Kg y en un 4% pesos menores a 2500kg. (Grafico 7).



Grafico 7.

La relación entre las semanas de gestación por capurro al moento del nacimiento correspondió con 39 a 40 semanas (45%), de 37-38 (35%, mas de 40 (12%), y de 34 (8%). (Grafico 8).

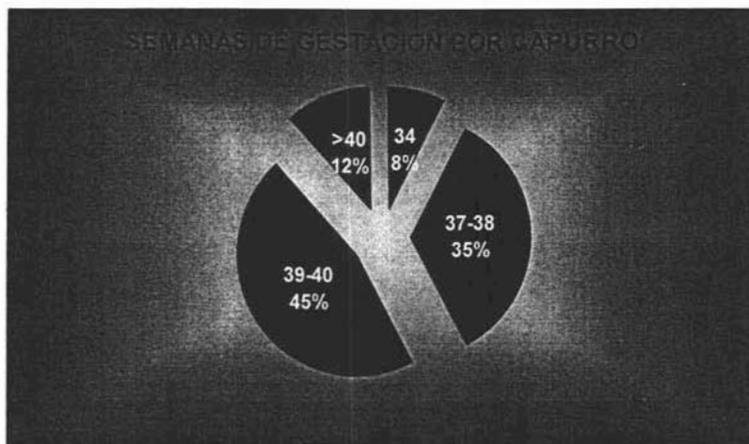


Gráfico 8.

La valoración de Apgar al minuto y a los 5 minutos fue en un 65% con Apgar 8/9, en un 31% Apgar 9/9 y solo en un 4% Apgar de 7/8. (Gráfico 9). Se encontró que en relación al sexo del producto al nacimiento con mayor frecuencia 16 son del sexo femenino y 12 del sexo masculino (gráfico 10).

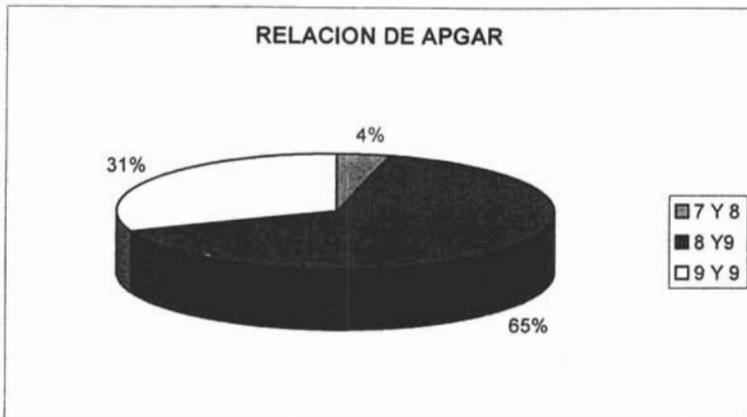


Grafico 9.

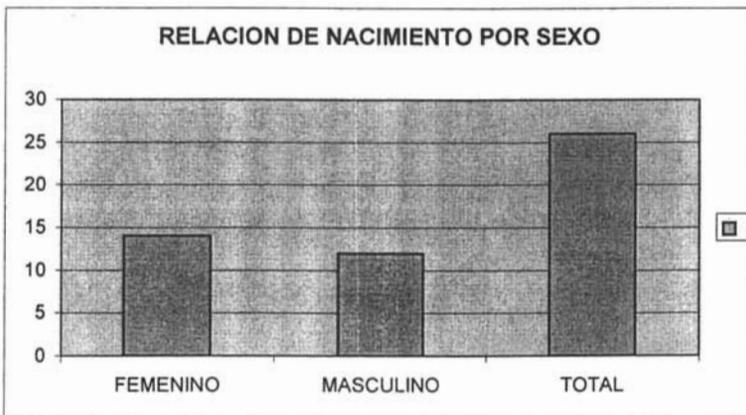


Grafico 10.

DISCUSIÓN :

Rutherford y cols en 1991 en Boston en una cohorte prospectiva de 170000 pacientes encontraron una prevalencia de TVP y embarazo de 1.8 a 2.9 de cada 100 pacientes Bergqvist y cols en 1983 en Finlandia en una cohorte retrospectiva de 435 pacientes encontraron una prevalencia de 0.7 de cada cien pacientes. En nuestro estudio se encontró un prevalencia del 2002 a el 2003 de 1.1 por cada 100 pacientes .

En la cohorte de pacientes de Rutherford y cols ya comentada se determinaron los factores de riesgo asociados a la TVP en el embarazo resaltando que entre mayor sea la edad materna mayor el riesgo de presentar un evento de trombosis , en especial en el grupo de edad > 35 años .En 1996 Macklon y cols reportaron la experiencia escocesa en una cohorte de 823 pacientes encontrando así mismo que entre mayor es la edad materna en el momento de la gestación mayor el riesgo de presentación de TVP (19). En nuestro estudio el porcentaje mayor de presentación un 35% de los casos de TVP se presentaron entre los 31 a 35 años de edad y el menor porcentaje de casos se observo entre las edades de 21 a 25 años con un 12% .Sin embargo un dato importante que resaltar y en oposición a la cohorte de Rutherford es que nuestras pacientes mayores de 35 años ocuparon un 12% de los casos, similar al pocentaje de las de menor edad..

Ray JG Y Chan w en 1999 realizaron un meta-análisis para determinar el periodo gestacional de riesgo de presentación de TVP (19). Determinaron que la mayor proporción de casos se da en los trimestres tardíos, en especial en el tercero. En nuestro estudio dicha aseveración se cumplió, siendo la proporción más importante de casos con un 38.4% en las pacientes mayores de 31 semanas de gestación y la menor proporción de casos un 23% entre las pacientes entre 21 a 30 semanas de gestación, quedando los intervalos de edad gestacionales intermedios entre estas dos cifras en orden ascendente progresivo.

En el meta-análisis ya comentado de Ray JG y cols en 1999 se determinó también que el miembro afectado en hasta el 90% de los casos es el izquierdo y que la proporción de presentarse en ambos miembros es < a 10%.En nuestro estudio encontramos que el 80.7% de los casos el evento de TVP fue en el izquierdo y solo el 3.8% de los casos fue en ambos miembros, datos que concuerdan con los descritos por Ray JG.

En una revisión realizada por Rodger y col en el 2003 del tratamiento anticoagulante para TVP y embarazo (18) se encontró que no existe **ningún** estudio aleatorizado, controlado que compruebe la eficacia entre los diferentes esquemas anticoagulantes recomendados para TVP y embarazo, y del mismo modo las posibles complicaciones al utilizarlos .Todas las recomendaciones terapéuticas se basan en consenso de expertos ,lo cual es un nivel de evidencia C. Sin embargo en febrero del 2002 Malcolm J y cols (19) reportaron un estudio controlado ,aleatorizado y doble ciego que compararon el uso de heparina no fracionada vs heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de 60 pacientes con TVP y embarazo (19).Dicho estudio logró determinar que con la terapia de HBPM se consigue una menor pérdida de densidad ósea .Sin embargo no pudo determinar cual de los dos tratamientos es más eficaz.

Se han realizado varios estudios que comprueban mayor eficacia y menor índice de complicaciones de las HBPM con respecto a las HNF en la TVP pero que no incluyen ninguna paciente embarazada. Entre estos el más conocido por su precisión metodológica es el realizado en el 2000 por Dolovich LR y cols y publicado en Archives of Internal Medicine(19).

En la literatura internacional se coincide de acuerdo a la opinión de expertos que lo mejor es que una vez diagnosticada la TVP en el embarazo ,se debe iniciar con HBPM o HNF con monitorización continua y posterior s 3 semanas iniciales de dosis completa ,reducir a la mitad de la dosis y mantenerla hasta 3 meses posteriores a el parto ó cesárea. Así mismo el uso de anticoagulantes orales y aspirina no se recomienda.

En nuestro estudio se describieron 7 diferentes combinaciones de esquemas terapéuticos anticoagulantes ,en los que destaca la utilización en todos excepto en uno de acenocumarina ajustada INR de 1.5 a 2 a pesar de las recomendaciones internacionales y en todos se utilizaron dosis plenas de HBPM o HNF al inicio y final del embarazo. En todos hubo una resolución de TVP reportada en los expedientes , y al parecer en ninguna hubo complicaciones .Estos últimos resultados de nuestro estudio parecerían sugerir que cuál sea la combinación de anticoagulantes no habría complicaciones al utilizarlos, pero se necesita un análisis cuidadoso de estos resultados.

En relación a esto último tenemos que considerar que por el diseño de nuestro estudio es necesario realizar un estudio posterior prospectivo y controlado que determine con una mayor muestra el manejo de estas pacientes, ya que en el primer año de estudio 2002 no se encontró estandarizado el manejo correcto de estas pacientes siendo hasta el 2003 cuando ya se había unificado criterios para el manejo de las pacientes. Con todo esto se concluye lo siguiente:

- 1.- La enorme variedad de esquemas utilizados no es más que el reflejo de ausencia de guías basadas en la evidencia científica para el tratamiento de TVP y embarazo.
- 2.- El diseño de nuestro estudio no determina la eficacia de los esquemas y compararlos uno a otro ó con los recomendados por la literatura internacional, por lo que se maneja como estudio preliminar, a seguir.
- 3.- Si bien en ningún caso se presento trombocitopenia por uso de heparina ,el riesgo de que esta ocurra es menor del 1% en la población expuesta.
- 4.- No fue posible efectuar densitometría ósea en ninguno de los casos, sin determonar el grado de osteopenia relacionada con HNF y HBPM por lo que en un estudio subsecuente se realizara para determinar la osteopenia relacionada.
- 5.- No hubo ningún caso o de hemorragia secundaria, a pesar de uso de dosis completa y de acenocumarina titulada a INR de 1.5 a 2.

6.- El manejo de los diferentes esquemas de anticoagulación no repercutió negativamente en el estado perinatal de los hijos de madres tratadas.

En suma podemos decir que el comportamiento de la TVP en las pacientes embarazadas del Servicio de Perinatología del HGM es similar a lo reportado en las series internacionales y que la necesidad de estudios aleatorizados y controlados para valorar la eficacia de los esquemas de tratamiento es prioritaria para establecer estándares de tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ekaterina H. Uchikova Changes in hemostasia durin normal pregnancy. Europea Journal og obstetrics and Ginecología and biology reproductive 119, pp:185-188, 2005
- 2.-J.A.F Tresguerres." Fisiología Humana". Ed. Interamericana. Mc Graw- hill 1992 p-412-423.
- 3.-Gleicher N. Buttino L. Elkayam U. y col. " Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo" Tercera edición. Ed. Panamericana, 2000. p. 1789-1801
- 4.-Delfina Almagro Vázquez La hemostasia en el embarazo. Rev.cubana Hematol Inmunol Hemoter 16(2) 2000. 90-8
- 5.- Hirsh, Jack MD, Fuster, Valentin MD: American Heart Association_ American Collage of cardiology Foundation guide to Warfarin Therapy. Am. Heart Association vol. 107 (12) pp:1692-1711 2003.
- 6.-Ginsberg Jeffrey S. Anticoagulation of Pregnant Women Whith mechanical Hert Valves. British medical Journal 163(6) March 2003: 694-698.
- 7.-Mario Bazzan. Valentina D. Low molecular weight heparin during pregnancy. Trombosis research 101, V175-V186. 2001
- 8.- Amiram Leedor. The use of lov-molecular-weight heparin for the management of venus thromboembolism in pregnancy. Obstetrics and Gynecol and reproductive biology 104 ,pp:3-13 2002
- 9.- Mary HH. Ensom, Pharma D. Pharmacokinetics of low molecular Weight heparin and Ungractionated heparin in pregnancy. J. Socc gynecol Investig Vol 11 no 62004.
- 10.-Embarazo en pacientes con cardiopatía reumática Arch Inst Cardiol Mex 2001; 71 Supl (1): 160-163
- 11.- Mauricio C. Marisa D. Luca S. Risk of Warfarin during pregnancy whith mechanical valve prostheses Obstet Gynecol Vol. 99 No.1 2002
- 12.- Turpie Alexander G. Venous thromboembolism: tratment strategies. British Medical Journal. Vol. 325 (7370) , pp: 948-950. 2002
- 13.-Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic TherapyCHEST 114 (Supplement), November 1998
- 14.- Greer, Ian A. The acude management of venous thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecolo Vol. 13 (6) pp:569-575. 2001
- 15.-Claudio Parra. Heparina subcutanea en el primer trimestre del embarazo en mujeres con protesiis valvulares cardíacas. Rev.med.Chile v.127 n.12 Santiago Dic.1999

- 16.-Jeffrey S. Ginsberg MD, FCCP, Chair . Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy Chest Volume 119 Number 1 January-2001.
- 17.-M Berdett Fausett et. Al . Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. Am J. Obstet Gynecol Vol.185 No.1 2002
- 18.-Louse B. Hannah C. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. Best Practice and Reserch Clinical Obstetrics and Gynecology Vol. 17, No.3, pp.471-489, 2003.
- 19.-Marc A, Rodger. Mark Walker. Philip S. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. Best practice and Reserch Clinical Hematology Vol. 16, No.2, pp 279-296, 2003.
- 20.-Shannon M. Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism during Pregnancy. Thrombosis Research, 108,pp 97-106, 2003.
- 21.- Maurizio C, Marisa De Feo, MD, Luca S, Gian Paolo R., Alessandro Della. et. al. Risk of Warfarin during Pregnancy With Mechanical Valve Prostheses. Am J. Obstet Gynecol. Vol. 99, No. 1, January 2002.
- 22.- Morbimortalidad materno fetal de pacientes embarazadas del Hospital General de México con trombosis venosa profunda y aplicación de filtro de vena cava. Tesis de postgrado 2004.
- 23.-Lippincon Wiliams. The acute management of venous thromboembolism in pregnancy. Obstetrics and Gynecology volume 13(6) December 2001:569-575
- 24.- Enciclopedia medico quirurgica de ginecologia y obstetricia 5044-F 10 2005.