



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**Experiencia en el uso de acenocumarina para prevención de
recurrencia de trombosis venosa profunda durante el embarazo**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. ALEJANDRO KAVA BRAVERMAN

DR. TOMÁS HERRERÍAS CANEDO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. SAMUEL VARGAS TRUJILLO

ASESOR CLÍNICO

COORDINADOR DE BANCO DE SANGRE



MÉXICO D.F. 2013



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título:

Experiencia en el uso de acenocumarina para prevención de recurrencia de trombosis venosa profunda durante el embarazo



DRA. VIRIDIAN GÓRBEA CHÁVEZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. TOMÁS HERRERÍAS CANEDO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS



DR. SAMUEL VARGAS TRUJILLO

ASESOR CLÍNICO

COORDINADOR DE BANCO DE SANGRE

AGRADECIMIENTOS

A mi mama por su amor y apoyo incondicional, por impulsarme a llegar mas lejos y lograr mis metas y objetivos en la vida.

A mi papa Q.E.P.D por ser mi inspiración y la fuerza en mi para siempre ser mejor persona, a el dedico mis logros.

A mi hermano por siempre estar presente en mi vida haciéndola mejor.

A mis maestros por su dedicación, sus enseñanzas y por su confianza.

A mi familia, amigos y seres queridos.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
CAPITULO 1.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO	4
CAPITULO 2.....	17
OBJETIVO.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
CAPITULO 3.....	25
RESULTADOS.....	25
CAPITULO 4.....	27
DISCUSIÓN.....	27
CAPITULO 5.....	31
CONCLUSIONES.....	31
CAPITULO 6.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
ANEXOS.....	35

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características clínicas, los resultados perinatales y complicaciones de mujeres con trombosis venosa profunda (TVP) tratadas con acenocumarina para prevención de recurrencia de TVP durante el embarazo, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Material y método: Estudio observacional descriptivo, se revisaron los expedientes clínicos de mujeres embarazadas con diagnóstico de TVP y embarazo atendidas en el INPer de Enero de 2000 a Diciembre de 2011.

Resultados: Se incluyeron 75 mujeres, con las siguientes características edad: 29.3 ± 6 años, número de gestaciones: 2.3 ± 1.1 , índice de masa corporal: 27.0 ± 3.5 . Factores de riesgo: insuficiencia venosa periférica 48%, obesidad 20%, antecedente de TVP 21.3%, síndrome antifosfolípidos 2.6% y deficiencia de proteína S 1.3%. Diagnóstico por trimestre de gestación: primero 45%, segundo 29%, tercero 21% y puerperio 4%. Miembro pélvico afectado: izquierdo 69%, derecho 29% y bilateral 1%. El tratamiento inicial fue heparina no fraccionada (HNF), la prevención de recurrencia con acenocumarina en 94% y HNF en 6%. El término del embarazo fue, en promedio, 38.0 ± 2 semanas de gestación; la vía: cesárea 64%, parto 35%, un caso de aborto. El peso del recién nacido: $2,958 \pm 523$ g; Apgar menor de 6 en un caso. En cuatro casos hubo complicaciones derivadas del tratamiento (tres equimosis y epistaxis y uno con hematuria macroscópica).

Conclusiones: El tratamiento adecuado y oportuno de la TVP durante el embarazo previene las complicaciones tromboembólicas y en general el uso de acenocumarina para prevenir la recurrencia de TVP se relaciona con resultados maternos y fetales satisfactorios.

Palabras clave: trombosis venosa profunda, embarazo, acenocumarina, heparina.

ABSTRACT

Objective: To know the clinical characteristics, perinatal results and complications of woman with deep venous thrombosis (DVT) treated with acenocoumarin for prevention of recurrence of DVT during pregnancy at the Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Material and methods: Cross-sectional study, data were obtained from clinical records of women with DVT with diagnosis, prenatal control, and resolution of pregnancy at the INPer, between January 2000 to December 2011.

Results: We included 75 women with the following characteristics: age 29.3 ± 6 years; gestations 2.3 ± 1.1 , body mass index 27.0 ± 3.5 . Risk factors: peripheral venous insufficiency 48%, obesity 20%, previous deep venous thrombosis 21.3%; antiphospholipid syndrome 2.6%, and protein S deficiency 1.3%. Diagnosis by trimester of gestation first trimester 45%, second trimester 29%, third trimester 21%, and puerperium 4%. Pelvic affected member: left 69%, right 29% and bilateral 1.3%. Initial treatment was with non-fractionated heparin and prevention of recurrence was made with acenocoumarin in 94% and with non-fractionated heparin in 6%. Resolution of pregnancy was 38.0 ± 2 weeks of gestation: vaginal delivery 35% cesarean 64%. Weight at birth was 2958 ± 523 g, with Apgar score < 6 in one case. In four cases there were four therapy-derived complications (3 with ecchymosis and epistaxis and 1 with macroscopic hematuria).

Conclusions: Timely and appropriate therapy of DVT during pregnancy prevents thromboembolic complications, and the use of acenocoumarin to prevent recurrence of DVT generally is associated to satisfactory maternal and fetal results.

Key words: deep venous thrombosis, pregnancy, acenocoumarin, heparin.

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN.

En la población general la Incidencia anual de trombosis venosa profunda (TVP) es de 0.67 por 1,000 habitantes. El riesgo durante el embarazo es de 0.5 a 3 por 1,000 embarazos. Durante la gestación todos los componentes de la triada de Virchow (estasis venosa, incremento de los factores de coagulación y lesión vascular) están presentes, por lo que la mujer embarazada tienen cinco veces más riesgo de trombosis venosa (TV) en comparación con la no embarazada.

En aproximadamente 16% de las pacientes con TVP sin tratamiento ocurre UN embolismo pulmonar (EP) y aun con tratamiento adecuado, la mortalidad reportada varia entre 1 a 8%. Esta última es la principal causa de mortalidad materna en países desarrollados.

El tratamiento de las pacientes embarazadas con TVP aguda consiste fundamentalmente en la administración de heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) con el objetivo de la anticoagulación. Ninguna de estas representa riesgo de teratogénesis o hemorragia fetal debido a que no atraviesan la barrera placentaria. Las revisiones sistemáticas sugieren que estos fármacos son inocuos para el feto.

En la prevención de recurrencia de TVP durante el embarazo se han utilizado fundamentalmente HNF, HBPM y filtros de vena cava que tienen seguridad y efectividad demostrada, sin embargo la vía de administración y el costo de dichos tratamiento, hacen que sean poco accesibles para la mayoría de mujeres en países en vías de desarrollo y particularmente en la población que acude al Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Por lo tanto, la acenocumarina representa una alternativa de manejo para la prevención de recurrencia de TVP.

El INPer es un hospital de tercer nivel, en el cual se atienden principalmente pacientes con embarazos de alto riesgo, al ser un centro nacional de referencia, contamos con experiencia en embarazos complicados, y se cuenta con un servicio de hematología encargado de valorar y tratar a las pacientes con TVP y embarazo en conjunto con el servicio de obstetricia.

La TVP durante el embarazo es poco frecuente y se tienen pocos reportes sobre el tratamiento y prevención de recurrencia en la población mexicana, se estima importante conocer las características clínicas y los resultados perinatales con el uso de acenocumarina para la prevención de recurrencia de TVP.

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.

El riesgo de TVP y EP, en mujeres sanas se considera elevado durante el embarazo y el puerperio. El riesgo de EP se ha estimado de cuatro a seis veces mayor durante el embarazo. La incidencia de todos los eventos tromboembólicos es aproximadamente de 1 en 1000 embarazos y se identifican el mismo número anteparto y en el puerperio.¹

La frecuencia de la TVP durante el puerperio ha disminuido de forma marcada debido a que la deambulación temprana se ha convertido en una práctica común. El EP sigue siendo una de las principales causas de muerte materna directa en países desarrollados. El manejo de estas pacientes es importante para el obstetra, médico consultante y anestesiólogo.²

El embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien establecidos para TVP, con estimados de incidencia ajustados a la edad de entre 4 a 50 veces mayor en mujeres embarazadas vs. Mujeres no embarazadas, con una tasa de incidencia absoluta que va de 1 en 500 a 2000 embarazos (0.025 a 0.1 por ciento). La TVP y el EP se consideran manifestaciones de la misma enfermedad, comúnmente se pueden prevenir y usualmente tratar.¹⁻³

Epidemiología

La TVP complica entre 1 en 500 a 1 en 2000 embarazos. La TVP es hasta 10 veces más común en mujeres embarazadas (incluyendo el puerperio 6 – 8 semanas posparto) que en mujeres no embarazadas de la misma edad y complica aproximadamente 1 de 1000 embarazos. Aproximadamente de estos tromboembolismos venosos (TV) en el embarazo 85 % se deben a TVP y no a EP, comparado con 70 % de TVP en pacientes no embarazadas con TV.⁴⁻⁷

La mayoría de las TVP ocurren durante el embarazo (antenatal) en 65.5% con distribución en los tres trimestres del embarazo. Aproximadamente la mitad de las TV antenatales ocurren antes de las 15 semanas de gestación, por lo que se enfatiza la necesidad de la evaluación de riesgos previo al embarazo y la profilaxis en el embarazo temprano.⁸

Es interesante que casi el 90 % de las TVP asociadas al embarazo ocurren del lado izquierdo en contraste con las mujeres no embarazadas en las cuales 55 % ocurren de este lado. Esto puede reflejar compresión de la vena iliaca común izquierda por la arteria iliaca derecha. Por arriba del 70 % de las TVP en el embarazo son ileofemorales, contrastando con aproximadamente el 9 % en las mujeres no embarazadas en quienes es más común en la pierna en las venas de la pantorrilla. Esto es importante debido a que las TVP ileofemorales de forma más común embolizan.⁸⁻¹⁰

En Estados Unidos la CDC ha reportado tasas de TV fatal durante el embarazo de 1.8 a 2.3 por 100,000 nacidos vivos en el periodo de 1987 – 1990 y 1991 – 1999 respectivamente. El EP fue la causa más frecuente de muerte materna.¹¹

La TV previa se asocia con un riesgo incrementado de una TV futura. El riesgo de recurrencia de una TVP idiopática en la población general es del 10 % por año en los primeros 2 años y de 3 % por año posteriormente. Existe también el riesgo de insuficiencia venosa profunda conocido como síndrome post trombótico. Este se caracteriza por edema crónico persistente de la pierna, dolor, sensación de pesantez, cianosis, telangiectasias, pigmentación, eczema y venas varicosas y en algunos casos lipodermatoesclerosis y ulceración crónica. Los síntomas empeoran el estar de pie o caminar y mejoran con el reposo. Los síntomas son mas comunes cuando existe una TVP recurrente, obesidad, y cuando se anticoagula de forma inadecuada. Por encima del 80 % de la mujeres con TV desarrollan el síndrome post trombótico, y el 60 % va a desarrollar insuficiencia venosa profunda confirmada objetivamente posterior al tratamiento de la TVP. El riesgo de desarrollar insuficiencia venosa posterior a la TVP es mayor que al de EP (OR 10.9, IC 95% 4.2 – 28) para TVP, (OR 3.8, IC 95 % 1.2 – 12.3) para EP. Esto puede deberse al aclaramiento por las venas de las piernas, y en las pacientes con EP menos daño venoso.⁸⁻¹⁰

El riesgo de TVP es aproximadamente el doble posterior a una cesárea comparado con un parto vaginal. La TVP aproximadamente en 71 % se restringe a las venas proximales sin involucrar a las venas de la pantorrilla.¹²

Patogénesis y factores de riesgo

Como se muestra en la Tabla. 1 existen un número de factores asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar TV durante el embarazo. Se calcula que el riesgo de TV se incrementa al doble en pacientes con embarazos múltiples, anemia, hiperémesis, hemorragia y cesárea. El riesgo es aun mayor en pacientes que se complican con infecciones puerperales.¹³

La probabilidad de desarrollar TV durante el embarazo se incrementa especialmente en las mujeres con ciertos factores de riesgo genéticos. El colegio Americano de medicina del tórax estima que aproximadamente la mitad de los embarazos con TV tienen un desorden genético identificable. Entre el 50 a 60 % de las pacientes con herencia predisponente a TV probablemente no experimenten un evento trombótico hasta que otro factor de riesgo este presente.¹³

Rudolf Virchow en 1856 postuló las condiciones predisponentes para el desarrollo de la TV: 1 – Estasis, 2 – Trauma local a la pared de los vasos, 3 – Hipercoagulabilidad. El riesgo para todos estos factores se incrementa durante el embarazo normal. Por ejemplo, la compresión de las venas pélvicas y la vena cava inferior por el útero aumentado de tamaño provocando que el sistema venoso de las extremidades inferiores sea particularmente vulnerable a la estasis. La estasis es el factor de riesgo más común y constante en la TV. La estasis venosa y la resolución del embarazo pueden contribuir a la lesión endotelial. Por último durante el embarazo existe incremento importante de la mayoría de los factores de la coagulación creando un ambiente de hipercoagulabilidad.⁸⁻¹⁰

Las trombofilias hereditarias o adquiridas sin relación con el embarazo incrementan el riesgo tromboembólico e influyen en el abordaje de tromboprofilaxis.⁹

Estasis

La estasis venosa de las extremidades inferiores ocurre debido a dos factores: cambios asociados al embarazo en la capacitancia y compresión de las grandes venas por el útero grávido. Las venas de las extremidades inferiores de las pacientes embarazadas son sujetas a estasis incluso antes de que el útero aumente de tamaño sustancialmente. Aunque el volumen sanguíneo y el retorno venoso son supra normales en el embarazo, la velocidad del flujo lineal en las venas de las extremidades inferiores está disminuido, probablemente por el efecto hormonal que induce dilatación de las venas capacitantes, que lleva al acumulo de sangre en las venas e incompetencia valvular.

Estos efectos se amplifican por la compresión de la vena cava por el útero grávido. En un estudio en 24 mujeres embarazadas con ultrasonido Doppler mensual se encontró una dilatación progresiva de las venas profundas de las extremidades inferiores durante el embarazo. Esto corresponde a una disminución en la velocidad de flujo en la vena femoral común izquierda y la vena cava inferior, que fue más severo en posición supina. Asumiendo que la posición en decúbito lateral izquierdo incrementa significativamente la velocidad en ambas extremidades inferiores.¹⁴

Lesión endotelial

El alumbramiento se asocia con lesión vascular y cambios en la superficie uteroplacentaria, que probablemente contribuya a la frecuencia de la TV en el puerperio inmediato. El uso de fórceps y vacuum o la cesárea pueden exagerar la lesión vascular y amplificar este fenómeno.⁹

Hipercoagulabilidad

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad asociado con incremento progresivo en varios factores de la coagulación, como los factores II, VII, VIII, IX y X, con disminución de la proteína S. Una resistencia progresiva en la activación de la proteína C es normalmente observada en el segundo y tercer trimestre. La actividad de los inhibidores fibrinolíticos PAI – 1 y PAI – 2 se incrementa durante el embarazo, aunque la actividad fibrinolítica total puede no estar afectada.^{1, 8}

El riesgo de TV es aun mayor en las mujeres embarazadas con trombofilias hereditarias. La presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos también predispone a las mujeres a la TV, especialmente durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales.¹

Cambios hematológicos en el embarazo

El embarazo normal se caracteriza por cambios profundos en casi todos los órganos y sistemas del cuerpo, estos cambios son adaptativos con la intención de satisfacer las demandas de la unidad feto-placentaria. La adaptación hematológica al estado grávido incluye cambios significativos.¹

Los mayores cambios hematológicos durante el embarazo incluyen: aumento en el volumen plasmático y glóbulos rojos, anemia fisiológica, neutrofilia, trombocitopenia leve, aumento en las factores procoagulantes y disminución de la fibrinólisis.^{1, 9}

El embarazo normal es un estado protrombotico, los cambios en los niveles de factores de la coagulación circulantes, incluyen los siguientes:⁹

- Disminución del antígeno total de la proteína S, antígeno libre de la proteína S, actividad de la proteína S secundario a cambios hormonales del embarazo
- Resistencia a la proteína C activada, aumenta en el segundo y tercer trimestre
- Aumento del fibrinógeno, factores II, VII, VIII, X, XIII los cuales aumentan de 20 a 200 % de sus valores normales.
- Aumento en el factor de Von Willebrand
- Aumenta la actividad de los inhibidores fibrinolíticos, Inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI), PAI – 1 y PAI – 2 aumentan. Los niveles de PAI 1 aumentan de forma marcada.
- La antitrombina, la proteína C, el factor V y el factor IX se conservan sin cambios o ligeramente elevados.

El efecto global de estos cambios incrementa la tendencia de formación y extensión de trombos, lo que resulta en un incremento en la TV durante el embarazo y en especial en el periodo posparto. En conjunto con las contracciones miométriales y los niveles altos de expresión de factor tisular decidua, el estado hipercoagulable protege a la madre de sangrado excesivo en el momento del nacimiento y separación placentaria.^{3, 9}

El tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) se mantiene en rangos normales durante el embarazo, aunque puede estar ligeramente aumentado cerca del término. El tiempo de protrombina (TP) puede estar acortado. El tiempo de sangrado no cambia.⁹

La normalización de los parámetros de la coagulación posparto varia dependiendo el factor, pero todos regresan a su nivel basal entre las seis a ocho semanas posteriores al nacimiento. La hemostasia probablemente no debe ser evaluada antes de las tres semanas posteriores al nacimiento y posterior a la lactancia para excluir efectos relacionados al embarazo.⁹

El efecto en las trombofilias hereditarias y adquiridas es controversial.¹³

Presentación clínica

El diagnóstico de la TVP durante el embarazo puede ser complicado debido a los cambios fisiológicos asociados al estado grávido, y por la renuencia de los padres y clínicos a exponer al feto incluso a pequeñas cantidades de radiación ionizante.¹

La mayoría de los casos de TV durante el embarazo están probablemente confinados a las venas profundas de las extremidades inferiores. La frecuencia y extensión en las que se envuelve a las venas pélvicas no se conoce precisamente, pero observaciones preliminares indican que la trombosis de las venas iliacas puede ser frecuente posterior a una cesárea. Los signos y síntomas son variables y dependen en gran medida en el grado de la oclusión y la intensidad de la respuesta inflamatoria.¹⁰

La TVP de las extremidades inferiores de forma clásica es extremadamente abrupta en su aparición, y se acompaña de dolor y edema de la pierna y el muslo. El trombo de las extremidades inferiores comúnmente involucra gran parte del sistema venoso ileofemoral. Ocasionalmente el espasmo arterial reflejo causa palidez, extremidad fría y disminución de los pulsos distales. Controversialmente puede haber un coágulo apreciable y poco dolor, calor y edema. Puede estar presente el signo de Homans y Ollow.²

Un cuarto de las TVP no tratadas se han asociado a EP, la anticoagulación disminuye este riesgo a menos del 5 %.¹⁵

El diagnóstico clínico de TVP y EP tiene una baja sensibilidad y especificidad. Este problema se encuentra resaltado en las mujeres embarazadas, ya que el edema e incomodidad de las extremidades inferiores son comunes en el embarazo avanzado, y las mujeres con TVP pueden presentarse con dolor difuso en el abdomen bajo o en las extremidades pélvicas. El síntoma más frecuente en el EP es la disnea, la cual ocurre en alguna ocasión arriba del 70 % de los embarazos normales.¹⁵

Diagnóstico

Por la dificultad de hacer diagnóstico de TVP por clínica, es imperativo la conformación mediante otros métodos. A continuación se presenta un algoritmo propuesto por el colegio americano de ginecología y obstetricia que puede ser utilizado para la evaluación de las mujeres embarazadas. (figura 1)

Estudios de laboratorio

Los ensayos de dímeros D en suero, un producto de la degradación de la fibrina, se ha estudiado de forma extensa en el uso diagnóstico de la TV. Los niveles de dímeros D se detectan mediante ELISA en casi todos los pacientes con EP a concentraciones > 500 ng/ml de unidades equivalentes de fibrinógeno. Aunque el ensayo de dímeros D tiene especificidad baja, su sensibilidad es alta. Así el valor predictivo negativo de los dímeros D normales para descartar la presencia de TV es alto.¹⁶

Sin embargo la utilidad de esta prueba en el embarazo es limitada debido al hecho que la elevación en los dímeros D se encuentra normalmente en pacientes con embarazos no complicados, aumentando con la edad gestacional y con un pico al momento del nacimiento y en el puerperio temprano.¹⁶

En consecuencia la utilidad de niveles normales de dímeros D para ayudar a descartar el diagnóstico de TV parece ser de menor utilidad conforme avanza el embarazo.

Evaluación radiográfica

Mientras que los estudios invasivos, incómodos y/o que requieren radiación deben de evitarse en la medida posible durante el embarazo, se puede causar un daño mayor a las pacientes y fetos por la falla en el diagnóstico de TV por no realizar los estudios indicados.

Debido a la utilidad limitada de los signos y síntomas, estudios de laboratorio y las consecuencias del tratamiento subóptimo de la TV y la implicación del diagnóstico en embarazos futuros, se necesita un diagnóstico definitivo. Por lo que no existen diferencias sistemáticas en las estrategias diagnósticas de la TV en pacientes embarazadas y no embarazadas.^{1, 2}

Los estudios no invasivos para la TVP en las extremidades inferiores se encuentran disponibles y no son muy costosos. Su precisión en la población general se aproxima al de la venografía.

Ultrasonido Doppler

Es el método más comúnmente utilizado para el diagnóstico de la TVP, con una alta sensibilidad (95 %) y especificidad (>95 %) para una TV proximal sintomática.¹⁷

Resonancia Magnética

Se ha aumentado el uso en el embarazo de esta modalidad. Puede detectar tanto TV en el muslo y en las venas pélvicas con una sensibilidad que se aproxima al 100 % en la población general. No se han realizado estudios de comparación en pacientes embarazadas. La seguridad de la resonancia magnética en el embarazo no se ha probado, aunque no se han documentado efectos adversos.^{1,2}

Venografía contrastada ascendente

Se considera el estándar de oro para el diagnóstico de TVP de las extremidades inferiores. Sin embargo la venografía se realiza rara vez ya que la prueba requiere el uso de radiación ionizada y canulación percutánea de las venas de las extremidades inferiores y porque las pruebas no invasivas se acercan a la sensibilidad y especificidad de la venografía. La radiación al feto es pequeña (< 500 mcGy) cuando se utilizan blindajes abdominopelvicos.⁸

Se recomienda el uso de la ultrasonografía Doppler como prueba inicial en mujeres embarazadas con sospecha de TVP. En todas las pacientes con ultrasonido positivo para TVP se debe iniciar tratamiento inmediatamente. En las situaciones en las que la prueba es negativa y se tiene una fuerte sospecha clínica de TVP, se debe realizar una resonancia magnética. Con el aumento en la experiencia y disponibilidad de este método, podría desplazar a la venografía como estándar de oro para el diagnóstico de TVP en el embarazo.^{1,9}

Tratamiento

El tratamiento de la TVP durante el embarazo es único por varios motivos:^{4, 5, 7, 13}

La warfarina generalmente no se utiliza, en particular se contraindica durante el primer trimestre, por que puede ser teratogenica.

La monitorización de la anticoagulación debe de ser mas estrecha porque no se conoce bien la dosis apropiada para la anticoagulación durante el embarazo.

El abordaje inicial de la TV depende del grado clínico de sospecha de una EP, cuando existe una alta sospecha clínica se debe iniciar anticoagulación de forma empírica antes de la evaluación diagnostica. La anticoagulación se suspende si el diagnostico es excluido. En los casos que la sospecha es leve o moderada debe de individualizarse el inicio empírico de la anticoagulación.

Cuando únicamente existe la sospecha de TVP sin evidencia de EP, la terapia de anticoagulación generalmente se retrasa hasta que se confirma la TVP, asumiendo que el diagnostico puede realizarse en un tiempo razonable.

Anticoagulación

El abordaje de anticoagulación en pacientes embarazadas se realiza según las guías de TV y embarazo del colegio Americano de medicina del tórax del 2008. Una vez que se ha decidido que esta indicada la anticoagulación, se debe iniciar utilizando HBPM subcutánea (SC), HNF intravenosa (IV) o HNF SC.¹³

Se prefiere el uso de HBPM SC sobre el uso de HNF en la mayoría de los casos ya que es mas fácil de utilizar, parece ser mas eficaz con un mayor rango de seguridad.⁷

En contraste se prefiere el uso de HNF IV en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o hipotensión persistente por un EP. Esta preferencia se basa en la experiencia clínica. El razonamiento es debido a la vida media corta y su reversión casi completa con protamina lo que la hace preferible en casos que se necesite su interrupción por hemorragia o por la necesidad de realizar algún procedimiento. La HNF (IV o SC) se prefiere sobre la HBPM en pacientes que tienen falla renal severa.^{5, 7}

Dosis

Existe poca información acerca de la dosis apropiada para la anticoagulación durante el embarazo. Así la toma adicional de precaución es prudente, incluyendo el ajuste según el peso y la vigilancia mas estrecha de la actividad anticoagulante. Los siguientes regímenes son razonables para el inicio del tratamiento de la TV durante el embarazo y el puerperio. Independientemente del régimen, la terapia de anticoagulación debe continuarse durante todo el embarazo.⁷

HBPM SC

Una dosis razonable de inicio de HBPM SC incluye enoxaparina a 1 mg/Kg cada 12 horas. La dosis se debe titular a los niveles de anti-Xa de 0.6 a 1.0 UI/ml para la dosis de cada 12 horas o 1 a 2 UI/ml para la dosis diaria única.¹⁵

Los primeros niveles de anti-Xa se miden generalmente seis horas posterior a la tercera o cuarta dosis si la dosis es cada 12 horas, o seis horas posterior a la segunda o tercera dosis cuando es dosis diaria única. La mayoría de los ajustes deben de ser un aumento o disminución entre el 10 al 25 % de la dosis. Los niveles de anti-Xa pueden medirse seis horas después de la tercera aplicación posterior al ajuste. Una vez alcanzado el nivel deseado de Anti-Xa se recomienda tomar nuevos niveles cada mes a tres meses, aunque esto es controversial porque muy pocas mujeres requieren ajustes.¹⁵

HNF IV

La dosis inicial consiste en un bolo IV de HNF de 80 unidades/Kg, seguido de una infusión continua de 18 unidades/Kg por hora. La infusión es titulada cada seis horas para alcanzar niveles terapéuticos de TPTa. El objetivo del rango del TPTa es específico de cada laboratorio. Una vez que se llega al rango terapéutico se debe verificar una o dos veces al día. La HNF IV se puede cambiar por HNF SC o HBPM SC para el tratamiento a largo plazo o el manejo ambulatorio de la paciente.¹⁵

HNF SC

Una dosis razonable inicial de HNF SC es de 17,500 Unidades cada 12 horas. Lo dosis es titulada para alcanzar un rango terapéutico de TPTa. El primer TPTa se mide generalmente seis horas posteriores a la segunda dosis. La mayoría de los ajustes se realizan aumentando o disminuyendo entre el 10 al 30 % de la dosis. El TPTa se puede medir seis horas posteriores a la segunda dosis después del ajuste. Al alcanzar una dosis estable se puede continuar con la monitorización cada 3 a 4 días y posterior cada pocas semanas, durante las últimas 10 semanas del embarazo se recomienda monitorización más frecuente.¹⁵

Se prefiere iniciar con HNF IV y después iniciar la transición a HBPM SC con la intención de alcanzar un rápido efecto terapéutico para el tratamiento. La transición se realiza después de que la paciente ha recibido HNF IV por 5 a 10 días.¹⁵

Resolución del embarazo

El tratamiento con HBPM SC o HNF SC debe suspender 24 a 36 horas previo al parto o cesárea. Esto permite que el efecto de la heparina se resuelva, lo cual es importante en particular en pacientes que desean anestesia regional (peridural), ya que la anticoagulación durante la inserción o la remoción del catéter puede causar incremento en el riesgo de un hematoma espinal.⁸

Un periodo de 24 a 36 horas sin anticoagulación puede ser no deseable en mujeres embarazadas que se encuentran en riesgo elevado de recurrencia para TV. Estas pacientes pueden beneficiarse de hacer el cambio de HBPM SC o HNF SC a HNF IV, la cual puede suspenderse 4 a 6 horas previo a la resolución del embarazo.⁸

En pacientes en las que no se puede tolerar un intervalo corto sin tratamiento de anticoagulación se puede insertar un filtro temporal de vena cava, o seguir con la resolución del embarazo a pesar de la anticoagulación.

El nacimiento a pesar de la anticoagulación puede ocurrir en caso de que el trabajo de parto se inicie de forma inesperada. Gran parte de las pacientes anticoaguladas no experimentan sangrado excesivo durante el parto. Sin embargo estas pacientes cuentan con un riesgo incrementado de un hematoma espinal en caso de la anestesia regional.⁹

En los casos en que se espera un probable parto pretérmino es común suspender la HBPM SC o la HNF SC a las 36 semanas y continuar con HNF IV.

Posterior a la interrupción del embarazo

Se debe reiniciar un régimen de anticoagulación con heparina en cualquiera de sus modalidades 12 horas posterior a la cesárea o 6 horas posterior a un parto vaginal, asumiendo que no ocurrió un sangrado significativo.¹⁵

Las opciones para una anticoagulación a largo plazo incluyen HBPM SC, HNF SC o un antagonista de la vitamina K oral (warfarina). Si se elige la opción de la warfarina la paciente debe recibir warfarina y heparina por lo menos durante 5 días. La heparina no debe suspenderse hasta alcanzar un INR (*International Normalized Ratio*) en rangos terapéuticos (entre 2 – 3) por dos días consecutivos. La warfarina se considera un fármaco seguro durante la lactancia, por que no se acumula en la leche materna en niveles importantes.¹⁵

Duración del Tratamiento

La anticoagulación generalmente se continua por lo menos seis semanas posparto. Las pacientes con factores de riesgo persistentes para TV deben continuar con el tratamiento durante mas tiempo.¹⁵

Filtros de Vena Cava inferior

Se han utilizado este tipo de filtros durante el embarazo. Las indicaciones para la colocación de un filtro son las mismas que en pacientes no embarazadas.¹³

- Se contraindica la anticoagulación
- Complicaciones secundarias a la anticoagulación
- La vascularidad pulmonar se encuentra comprometida significativamente

Un filtro temporal puede ser el adecuado en las pacientes embarazadas que desarrollan TV durante el embarazo ya que esta población por lo general es joven y cuenta con factores de riesgo temporales para TV

Terapia tromboembólica

No se a reportado teratogenicidad secundaria a los fármacos tromboembólicos pero el riesgo de hemorragia materna es alto. Por lo que este tipo de tratamiento debe reservarse a pacientes embarazadas con EP que amenaza la vida.¹⁵

Complicaciones

El tratamiento con heparina cuenta con múltiples efectos adversos, incluyendo sangrado, trombocitopenia, necrosis cutánea y osteoporosis. Estos efectos pueden ocurrir con la dosis profilácticas pero son mas comunes con el uso a largo plazo.

La hemorragia durante el tratamiento con heparina cambia según la localización y severidad del sangrado, grado de anticoagulación y riesgo de suspender la anticoagulación. En muchos casos se puede suspender y reiniciar posterior al control del sangrado.¹⁵

Duración del tratamiento

En las pacientes con un primer episodio de TVP proximal idiopática, se recomienda la anticoagulación por lo menos durante tres meses, y no un periodo menor. posterior a este periodo se recomienda anticoagulación periódica, evaluando los riesgos beneficios de una anticoagulación por largo plazo. Esta decisión debe estar influenciada por las preferencias de la paciente, el riesgo de sangrado y la accesibilidad a la adecuada monitorización de la anticoagulación.¹³

Warfarina

El obstetra ocasionalmente se enfrenta con el dilema de manejar a pacientes embarazadas que requieren anticoagulación como profilaxis o tratamiento de complicaciones tromboticas. Las estrategias deben enfocarse a mantener la anticoagulación en rangos terapéuticos evitando daño materno y fetal, esto esta basado en estudios retrospectivos, por consideraciones éticas y legales es complicado conducir un estudio prospectivo al respecto.

La warfarina es un anticoagulante que tiene un efecto mediado por la interferencia en la gamma-carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes II, VII, IX y X. Esto resulta en la síntesis de formas de estas proteínas de la coagulación inmunologicamente detectables pero biológicamente inactivas.⁷

El efecto de la warfarina se inicia hasta que los factores de la coagulación normales son depurados de la circulación. Durante los primeros días de la terapia con warfarina la prolongación del TP principalmente refleja la supresión del factor VII, que tiene una vida media de 5 a 7 horas. Esto no representa una anticoagulación adecuada, debido a que las vías de coagulación intrínseca y común se mantienen intactas hasta que los factores II, IX y X se suprimen de forma suficiente, lo cual toma aproximadamente 5 días con una dosis adecuadas.¹⁸

La warfarina es el anticoagulante de elección a largo plazo en pacientes no embarazadas, ya que la gran desventaja durante el embarazo es que el fármaco cruza la barrera placentaria debido a su bajo peso molecular y puede dañar al feto. Por esta razón este fármaco esta clasificado en los Estados Unidos por la "Food and Drug Administration" (FDA) como categoría X en el embarazo. Sin embargo las pacientes que se encuentran lactando pueden tomar warfarina de forma segura ya que no hay evidencia convincente de que la warfarina tenga efecto anticoagulante sobre el infante.^{15,18, 19}

Los efectos adversos de la warfarina pueden resultar de la teratogenicidad del fármaco y pueden causar propensión de sangrados en el feto

Efectos teratogénicos

Existe evidencia convincente de que la administración de warfarina tiene un potencial teratogénico. La embriopatía es más común con la exposición al fármaco durante la sexta a la novena semana de gestación, pero la toxicidad posterior a este periodo aun puede ser posible, la exposición a la warfarina también se ha asociado a tasas más altas de abortos y óbitos. Los efectos teratogénicos parecen estar relacionados con la dosis, con más alto margen de seguridad a dosis debajo de 5 mg/día.²⁰

Las anomalías del desarrollo más comunes son afecciones al hueso y cartílago; esto simula la condromalacia punctata, con epífisis punteadas e hipoplasia nasal y de extremidades. El mecanismo de este tipo de teratogenicidad de la warfarina no se ha establecido, pero puede estar relacionada con la interferencia del fármaco con la modificación pos traslacional de las proteínas de unión al calcio las cuales son importantes para el crecimiento y desarrollo normal de las estructuras óseas.²⁰

De manera menos documentada se encuentran reportes de anomalías a nivel del sistema nervioso central (SNC), en las que se incluyen: atrofia óptica, microcefalia, retraso mental, espasticidad e hipotonía, estas se han relacionado con el uso de warfarina durante cualquier momento del embarazo. Estas complicaciones pueden estar relacionadas a la anticoagulación fetal que lleva a hemorragia del SNC. La hemorragia fetal y neonatal es una preocupación cuando la warfarina se administra en el segundo y tercer trimestre; sin embargo esta complicación no es común. Se piensa que el riesgo es mayor durante e inmediatamente posterior al nacimiento.^{18, 20}

Diferentes series han reportado una amplia tasa de incidencia en fetos expuestos a warfarina entre la sexta y doceava semana de gestación, el mejor estimado total de riesgo es del 10 %.²⁰

El riesgo actual de la embriopatía por warfarina con alteraciones del SNC, nos obliga a que las pacientes que se encuentren anticoaguladas con warfarina se deban monitorizar de forma estrecha y meticulosa, utilizando el INR para alcanzar niveles terapéuticos con las menores dosis posibles.⁷

Hemorragia Fetal

La inmadurez del sistema enzimático fetal y la concentración relativamente baja de los factores de coagulación vitamina K dependientes, le confiere al feto mayor susceptibilidad que a la madre de los efectos de la warfarina. Así el paso de la barrera placentaria de la warfarina incrementa el riesgo de muerte fetal por hemorragia durante el parto. Para minimizar el riesgo la warfarina se debe suspender entre las 34 a 36 semanas de gestación y/o se debe considerar una cesárea.¹⁸

El manejo es aun mas complejo si se desencadena un parto pretérmino en una paciente anticoagulada con warfarina, ya que ambos la madre y el feto se encuentran anticoagulados, La administración de vitamina K no logra una reversión inmediata de la anticoagulación materna, la cual puede persistir por 24 horas; una reversión mas rápida requiere la trasfusión de plasma fresco congelado. Es importante considerar que los factores de la coagulación maternos no se relacionan con los fetales y la trasfusión de plasma fresco congelado a la madre no revierte la anticoagulación fetal. Una cesárea puede evitar una muerte fetal por hemorragia y se debe administrar al neonato plasma fresco congelado.¹⁸

CAPITULO 2

OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer las características clínicas, los resultados perinatales y complicaciones de mujeres con TVP tratadas con acenocumarina para prevención de recurrencia de TVP durante el embarazo, atendidas en el INPer.

Objetivos particulares

- Conocer las características demograficas y antecedentes de importancia en las pacientes embarazadas con TVP.
- Conocer las dosis promedio de acenocumarina utilizadas en la antocoagulacion de las pacientes embarazadas con TVP.
- Conocer la vía de resolución del embarazo, edad gestacional e indicaciones por las cuales se resolvieron los embarazos en mujeres con TVP tratadas con acenocumarina.
- Conocer las características de los recién nacidos a través de los resultados perinatales obtenidos.
- Conocer la morbilidad materna asociada a la anticoagulación con acenocumarina en las pacientes embarazadas.

MATERIAL Y MÉTODO.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Investigación: Longitudinal
Tipo de Diseño: Cohorte simple
Características del Estudio: Retrolectivo

Lugar y Duración:

Estudio retrolectivo de mujeres embarazadas con diagnóstico de TVP tratadas con acenocumarina y atendidas en el INPer de Enero de 2000 a Diciembre de 2011.

Universo del Estudio

Pacientes embarazadas con el diagnóstico de TVP tratadas con acenocumarina y atendidas en el INPer.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Todas las mujeres embarazadas con el diagnóstico de TVP, tratadas con acenocumarina y atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con diagnóstico de TVP no embarazadas.
2. Pacientes embarazadas con diagnóstico de TVP quienes no continuaron con su atención médica en el INPer.
3. Pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de TVP.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó una base de datos electrónica en Excel. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Definiciones Operativas

TVP: Cualquier evento tromboembólico que ocurre en el sistema venoso profundo de las extremidades diagnosticado por clínica y/o Ultrasonido doppler y/o estudios de laboratorio (dimeros D, antitrombina III, fibrinógeno).

EP: Una obstrucción total o parcial de las arterias pulmonares, confirmada radiológicamente y que es suficiente para causar síntomas.

Aborto: Expulsión del producto de la gestación durante las primeras 20 semanas de embarazo. El feto peso 499 gr. o menos y no tiene ninguna denominación después de la expulsión, se le denomina producto de aborto.

Nacimiento pretérmino: Resolución del embarazo entre las semanas 28 y 37 de gestación.

Nacimiento de término: Resolución del embarazo entre las 37 y 41 semanas de gestación.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: Grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos en contra de las proteínas de membrana unidas a fosfolípidos.

Deficiencia de proteína S: Trastorno autosómico dominante que muestra niveles bajos del antígeno plasmático proteína S o de su actividad, se asocia con TV y EP.

Signo de Homans: Dolor localizado en la pantorrilla o el tendón de Aquiles provocado por la flexión dorsal del pie hallándose la pierna en extensión.

Signo de Ollow: Dolor a la compresión a nivel de la pantorrilla, sobre las venas ingurgitadas.

Variables del estudio

Edad

Definición: Edad en años de la paciente

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Medición: Años de la paciente cumplidos al momento del diagnóstico de TVP

Talla

Definición: Medida de la paciente en metros

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: En metros

Peso

Definición: Peso de la paciente en kilogramos

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: En kilogramos

Índice de masa corporal (IMC)

Definición: El resultado de la fórmula $\text{peso (Kg)} / \text{Talla (m)}^2$

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: Kg/m^2

Numero de embarazos

Definición: Numero de gestaciones documentados por prueba de embarazo positiva o ultrasonido.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Medición: numérica

Obesidad

Definición: Pacientes con un IMC mayor o igual a 30 Kg/m^2

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Medición: Si o no

Antecedente de TV

Definición: Paciente quien cuenta con un evento previo de TV a cualquier nivel

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Medición: si o no

Insuficiencia venosa

Definición: Afección de las venas a nivel periférico

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Medición: si o no

Edad gestacional de resolución

Definición: Edad del embarazo determinada por el primer día de la última menstruación o por ultrasonido traspolado al momento de la interrupción del embarazo

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: semanas y días enteros

Peso del recién nacido

Definición: Peso del recién nacido en gramos

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: gramos

Apgar

Definición: Valoración a través de 5 puntos de referencia del recién nacido al minuto y a los 5 minutos posterior al nacimiento

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Medición: numérica del 0 al 10

Capurro

Definición: Medición de 5 parámetros establecidos del recién nacido para estimar la edad gestacional del mismo.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: Semanas y días enteros

Tiempo de hospitalización

Definición: Tiempo en que la paciente se encontró internada en hospitalización

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Medición: días

Vía de resolución

Definición: Método por el cual se extrae al recién nacido

Tipo de variable: cualitativa nominal

Medición: Parto, Cesárea, Parto instrumentado

Indicación de la resolución

Definición: Situación clínica por la cual se lleva a cabo la interrupción del embarazo

Tipo de variable: cualitativa nominal

Medición: electiva, preeclampsia severa, iterativa, desproporción cefalopélvica, riesgo de pérdida del bienestar fetal, presentación pélvica, desprendimiento de placenta normoinserta, placenta previa total, macrosómico, embarazo múltiple y restricción del crecimiento intrauterino.

Dosis promedio de acenocumarina

Definición: Dosis de acenocumarina en mg utilizada de forma semanas

Tipo de variable: cuantitativa continua

Medición: mg

Metodología

Se revisaron los expedientes de pacientes embarazadas a quienes se diagnosticó o confirmó que tenían TVP y que permanecieron en control prenatal de enero de 2000 a diciembre de 2011, en el INPer.

En esta institución las pacientes con dicha afección se tratan en los servicios de obstetricia y hematología, con apego al protocolo de tratamiento descrito a continuación.²¹

El esquema de anticoagulación para las pacientes del estudio fue: ante los datos clínicos o la sospecha de TVP, se hospitalizan y se inicia el tratamiento con heparinización total. Se obtienen los valores basales de los TP y TTPa, y la cuenta plaquetaria. Se administra un bolo de HNF en dosis única de 5,000 a 10,000 UI por vía IV, seguido de infusión continua con dosis de 24,000 a 40,000 UI/día (1,000 a 1,600 UI por hora). El objetivo es lograr y mantener el TTPa entre 2 y 2.5 veces el valor basal. Los estudios de control (para TP y TTPa) se hacen cada 24 horas. Para establecer la actividad trombotica y el efecto fibrinolítico, las concentraciones séricas de los dímeros D se determinan cada dos días. En caso de complicaciones hemorrágicas o efecto excesivo de la heparina ($TTPa \geq 3.5$ veces el valor basal) se reduce la dosis de anticoagulante hasta obtener los valores deseados de TTPa. Aunque el fármaco de elección para revertir el efecto de la heparina es el sulfato de protamina (0.6 a 1 U/mL), su limitada disposición hace que se indique plasma fresco congelado como segunda opción si a pesar de las medidas la hemorragia persiste.

Una vez controlado el episodio agudo se mantiene la anticoagulación durante un mínimo de seis meses para evitar la recurrencia. En las primeras 12 semanas de embarazo se administra HBPM por vía SC (1 mg/kg cada 12 h). Entre las 12 y 37 semanas se administra acenocumarina de la siguiente manera: el día 0 se determina el TP basal y se indica una dosis inicial de 4 mg; el día 1 se administran 4 mg de acenocumarina y no se modifica la dosis de heparina a menos que haya cambios clínicos; el día 2 se administran 2 mg de acenocumarina y no se modifica la dosis de heparina; el día 3 se registra el TP control a las 08:00 h y se ajusta la dosis de acenocumarina con base en los siguientes criterios: si el TP tiene una INR dentro de los valores deseados (2 a 2.5) se repite la dosis de acenocumarina del día anterior (2 mg) y se suspende la heparina, si el TP tiene una INR menor de 2 la acenocumarina se incrementa en 1 mg y se mantiene la dosis de heparina (siempre y cuando no haya complicaciones hemorrágicas), si el TP control tiene una INR mayor de 2.5 se suspende de inmediato la heparina y se reduce la dosis de acenocumarina a 1 mg (día 3); el día 4 se administra la misma dosis que el día 3; el día 5 a las 08:00 h se efectúa el TP control y se reajusta la dosis de acuerdo con el esquema anterior. Al lograr el INR se continúa el tratamiento con acenocumarina para prevenir el tromboembolismo y la recurrencia de TVP (7 a 11 mg semanales); por ejemplo, lunes y jueves se administran 2 mg, y el resto de la semana 1 mg/día para una dosis semanal de 9 mg, que puede variar según la sensibilidad de cada paciente.

A toda paciente a la que se administra acenocumarina se le monitorea el grado de anticoagulación en el servicio de hematología, con vigilancia clínica y determinación del TP y TTPa cada cuatro semanas.

En la mayoría de las pacientes el cambio de acenocumarina a HBPM se hace en forma ambulatoria, la primera se suspende a las 37 semanas de embarazo para iniciar la segunda (1 mg/kg SC cada 12 h) o HNF (5,000 UI SC cada 8 h).

En las pacientes que requieren alguna intervención quirúrgica antes del cambio de acenocumarina a heparina, se corrige el efecto anticoagulante con vitamina K (25 a 50 mg IV en mínimo 30 minutos y máximo 4h) y controlan los tiempos de coagulación 30 minutos después de su aplicación.

También se recomiendan las siguientes medidas generales: evitar periodos prolongados de reposo y ejercitarse para mantener constante la circulación venosa profunda de las extremidades pélvicas, vendaje compresivo con medias elásticas, lubricación de la piel para evitar laceraciones, formación de úlceras cutáneas o ambas, y ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg VO) durante todo el embarazo y puerperio.

CAPITULO 3

RESULTADOS.

El total de nacimientos en el periodo estudiado fue de 63,949, se comprobaron 75 casos (0.11 %) de TVP y embarazo (1 en 853 nacimientos), con las siguientes características demográficas: edad, 29.3 ± 6 años; número de embarazos, 2.3 ± 1.1 (primer embarazo, 20 [27%]; segundo embarazo, 27 [36%]; embarazos múltiples, 28 [37%], e índice de masa corporal, 27.0 ± 3.5 (cuadro 1).

Los factores de riesgo identificados en el estudio fueron: insuficiencia venosa periférica 36 (48%); obesidad 15 (20%); antecedente de TV 16 (21.3%); edad mayor de 35 años 15 (20%); síndrome de anticuerpos antifosfolípidos 2 (2.6 %), y deficiencia de proteína S 1 (1.3 %), (cuadro 2).

En 97% (73 de 75) el diagnóstico se hizo antes del parto, siendo las semanas de gestación 18.4 ± 9.2 , con la siguiente frecuencia por edad gestacional: primer trimestre 34 (45%); segundo trimestre 22 (29%); tercer trimestre 16 (21%), y puerperio 3 (4%). El miembro pélvico afectado fue: izquierdo 52 (69%); derecho 22 (29%), y bilateral 1 (1%). En todos los casos se comprobó dolor y edema, hubo signo de Homans en 66 casos (88%), de Ollow en 59 (78%) e hipertermia en 49 (65%), (cuadro 3).

En todos los casos el tratamiento inicial fue con HNF, y los días de estancia hospitalaria durante el episodio agudo fueron, en promedio 6.0 ± 1.7 ; la prevención de recurrencia de TVP se hizo con acenocumarina en 71 casos (94%) y con HNF en 5 (6%), estos últimos debido a que se encontraban cerca del término. La dosis semanal promedio de acenocumarina fue de 11.4 ± 3.3 mg y la INR promedio fue de 2.3 ± 0.6 .

Las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento anticoagulante fueron: un caso de hematuria macroscópica con dosis semanal de 11 mg de acenocumarina (TP: 49.4, INR: 4.8), un caso de equimosis y epistaxis al tercer día de la impregnación con acenocumarina (TP: 5, INR: 5.36; 4.4%); dos casos (4.4%) más fueron referidos por las pacientes y no se logró comprobar el episodio hemorrágico; sin embargo, el INR control estaba elevado; un caso de equimosis y epistaxis ocasional con dosis semanal de 10 mg (TP: 75.8, INR: 6.35) que se ajustó a 7 mg semanales, y otro caso de petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragia, con dosis semanal de 10 mg (TP: 60.8, INR: 5.1) que se ajustó a 9 mg, ambos en forma ambulatoria.

Los resultados perinatales (cuadro 4) fueron: término del embarazo en promedio a las 38.0 ± 2 semanas; 70 casos (93.3%) llegaron a término, nacimientos pretérmino 4 (5.3%), (uno a la semana 32 por isoimmunización, dos a las semanas 29 y 34 por preeclampsia severa y uno más a la semana 35 por embarazo múltiple); 48 (64%) cesáreas, 26 (35%) partos, 1 (1%) aborto a las 20 semanas por múltiples malformaciones (no recibió acenocumarina. Se indicó cesárea, electiva (9), preeclampsia severa (8), iterativa (8), desproporción cefalopélvica (7), riesgo de pérdida del bienestar fetal (6), presentación pélvica (3), desprendimiento de placenta normoinserta (1), placenta previa total (1), macrosómico (1), embarazo múltiple (1) y restricción del crecimiento intrauterino (1). El tiempo de hospitalización luego de su control fue de 3.8 ± 1.5 días. El peso del recién nacido fue de 2958 ± 523 g, talla 49 ± 3.3 cm, Capurro de 38.5 ± 2.1 semanas y Apgar menor de 6 en un caso. No hubo embriopatía por cumarínicos en los recién nacidos.

CAPITULO 4

DISCUSIÓN.

Las pacientes embarazadas quienes cursan con TVP, implican un reto para el clínico en lo que se refiere al diagnóstico y a el manejo, ya que el embarazo aumenta los dímeros D y dificulta la evaluación con ultrasonido doppler, existe preocupación por parte de los médicos para la realización de estudios de imagen y estudios invasivos, por la seguridad de la madre y el feto, las dosis utilizadas de los fármacos para lograr la anticoagulación durante la gestación no se encuentran bien estudiadas y deben de monitorizarse de forma estrecha y meticulosa.

Lo recomendado por el colegio Americano de medicina del tórax en sus guías de practica clínica, es el manejo de las pacientes embarazadas con heparina ya sea esta HNF o HBPM ya que no cruza la placenta y no tiene efectos en el feto, además de la seguridad con la que se puede utilizar durante el embarazo, el uso de warfarina y por lo tanto de la acenocumarina no se recomienda durante el embarazo siendo estos medicamentos categoría X por la FDA.¹⁵

Sin embargo en el Instituto Nacional de perinatología se utilizo acenocumarina, en 71 casos de TVP, para el tratamiento, siempre iniciando posterior a la semana 12 de gestación, en estas pacientes no se observo ningún caso de embriopatía por cumarinicos, con muy buenos resultados perinatales y ninguna complicación mayor por el tratamiento.

La warfarina es el anticoagulante oral mas prescrito en el Reino Unido, Estados Unidos, Canada y Australia a diferencia de Europa donde es la acenocumarina.²² En el Instituto Nacional de Perinatología se administra la acenocumarina entre las 12 y 37 semanas de gestación, así como en el puerperio.²¹

La warfarina y la acenocumarina tienen efecto anticoagulante mediado por la interferencia en la gamma-carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes II, VII, IX y X. La warfarina y la acenocumarina se diferencian en que su vida media es de 8 a 10 horas en la primera, en comparación con 36 a 42 horas para la última, lo que explica el periodo que tarda en normalizarse el TP e INR, tras la supresión del fármaco siendo más corto para la acenocumarina lo que supone un tratamiento más sencillo y con un mayor rango de seguridad.⁷

Las pacientes tratadas con acenocumarina en nuestro estudio se manejaron con una dosis promedio de 11.4 ± 3.3 mg semanales, ninguna de estas recibió acenocumarina durante la semana 6 a 12 de gestación siendo estas semanas las que confieren mayor riesgo para la presentación de embriopatía por cumarínicos, sin embargo se ha reportado riesgos posteriores al primer trimestre sobre todo de alteraciones en el SNC esto posiblemente secundario a microhemorragias fetales en tejido neuronal, sin embargo se ha visto que el riesgo es menor en pacientes que reciben dosis < a 5 mg/día y se incrementa de forma importante en las que reciben dosis > 5 mg/día lo cual no fue el caso para nuestro estudio.²⁰

La prevalencia de TVP durante el embarazo en este estudio fue de 0.11% (1 por cada 853 nacimientos), lo reportado en la literatura mundial estima una prevalencia de 1 en 500 a 1 en 2000 embarazos.⁹ Es difícil poder hablar de una prevalencia en México según nuestros datos ya el Instituto Nacional de Perinatología es una institución de referencia cuya prevalencia no representa la de hospitales de ginecoobstetricia que atienden a la población general.

Los datos clínicos que se reportan en este estudio difieren a los reportados en otros estudios, donde se reporta la presentación de los casos de TVP con dolor en 90.6%, edema en 79.5%, hiperemia en 27.6%, signo de Ollow en 76.6% y signo de Homans en 46%.²³

En el presente trabajo el miembro pélvico izquierdo se afectó en 52 casos (69%) y el derecho en 22 (29%), información diferente a la de la literatura donde se reporta 88% en el miembro pélvico izquierdo y 12% en el derecho, y la mayor frecuencia en el lado izquierdo puede explicarse por el efecto de compresión que la arteria ilíaca derecha ocasiona sobre la vena ilíaca izquierda en el sitio en que ambas se cruzan.

Los principales factores de riesgo identificados fueron: insuficiencia venosa periférica 36 (48%); obesidad 15 (20%); antecedente de TVP 16 (21.3%); edad mayor de 35 años 15 (20%); síndrome antifosfolípido 2 (2.6 %), y deficiencia de proteína S 1 (1.3 %). James y su grupo reportan que los principales factores de riesgo de tromboembolismo venoso son: enfermedad cardíaca (OR: 7.1; 6.2-8.3), trombofilia (OR: 51.8, 38.7-69.2), antecedente de trombosis (OR 24.8, 17.1-36), síndrome antifosfolípido (OR: 15.8, 10.9-22.8), anemia de células falciformes (OR 6.7, 4.4-10.1), lupus (OR: 8.7, 5.8-13.0), obesidad (OR: 4.4, 3.4-5.7) y tabaquismo (OR: 1.7, 1.4-2.1).²⁴

En el INPer las pacientes con enfermedad valvular cardíaca, prótesis valvular, trombofilias, síndrome antifosfolípido y antecedente de TV, entre otras, se anticoagulan con HBPM, acenocumarina o ambos, como parte de la tromboprofilaxis, desde el momento en que ingresan a control prenatal, lo que puede explicar el que no existan casos de TVP en pacientes con cardiopatía valvular. Los casos de síndrome antifosfolípido y deficiencia de proteína S se diagnostican durante el protocolo de estudio; sin embargo, en las pacientes con insuficiencia venosa periférica u obesidad sólo se sugieren las medidas generales: antiagregantes plaquetarios durante todo el embarazo y HBPM en el puerperio inmediato.²¹

Los resultados perinatales no difieren de lo que encontraron Witlin y colaboradores, que en 32 casos de TVP y embarazo reportan edad gestacional con término a las 37.4 ± 6.6 semanas, con peso del recién nacido de $3,257 \pm 458$ g; sin embargo, la vía difiere considerablemente: 18% de nacimientos por vía abdominal contra 64% en el presente estudio, si bien las indicaciones de cesárea fueron exclusivamente obstétricas y no relacionadas con el tratamiento de la TVP.²⁵

El tratamiento de las complicaciones hemorrágicas consistió en hospitalización para dos casos, con suspensión de la dosis durante un día y reducción de 1 y 3 mg, respectivamente; otros dos se trataron de forma ambulatoria debido a que al momento de la consulta no tenían datos de hemorragia y habían suspendido el tratamiento, solo se ajustó la dosis.

La lactancia materna no se contraindica en pacientes que reciben acenocumarina en el puerperio, pues sólo se excreta 5% de la dosis a través de la leche humana y no se han visto efectos adversos en el lactante.¹⁹

CAPITULO 5

CONCLUSIONES.

La TVP durante el embarazo es una complicación rara, sin embargo el entendimiento de los cambios fisiológicos del embarazo, así como la fisiopatología de la trombosis en el embarazo es esencial para permitir al medico la pronta atención de las pacientes, evitando complicaciones que aumentan la morbilidad y mortalidad materna y fetal. El pronto diagnostico y tratamiento oportuno de las pacientes que cursan con TVP y embarazo nos lleva a prevenir complicaciones importantes y en general los resultados maternos y perinatales son satisfactorios.

La HNF y la HBPM son el tratamiento de elección en la TVP y embarazo, tanto en el evento agudo así como en el mantenimiento de la anticoagulación, esto debido a la seguridad de su uso durante el embarazo ya que no cruza la barrera placentaria, en el Instituto Nacional de Perinatología se dificulta el empleo de HBPM, principalmente por su costo, por lo que la acenocumarina es una alternativa de tratamiento para estas pacientes, con resultados perinatales satisfactorios, según se reporta en nuestro estudio, si bien se requieren mas estudios para respaldar el uso al parecer seguro de la acenocumarina después de las 12 semanas de gestación.

CAPITULO 6

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin 19. ACOG 2000; Washington, DC.
2. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. CMAJ 2006;175(9):1087-92.
3. Robertson L, Greer I. Thromboembolism in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17(2):113-6.
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):627S-644S.
5. McColl MD, Greer IA. Low-molecular-weight heparin for the prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. Curr Opin Pulm Med 2004;10(5):371-5.
6. Greer IA. The acute management of venous thromboembolism in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2001;13(6):569-75.
7. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quéré I, Marés P. Monitoring the effects and managing the side effects of anticoagulation during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33(3):397- 411.
8. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med. 2008;359(19):2025.
9. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet. 1999;353(9160):1258.
10. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ. 2010;182(7):657.
11. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. MMWR Surveill Summ. 2003;52(2):1.
12. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. JOG. 2001;108(1):56.

13. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):844S.
14. 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 Obstet Gynaecol*. 1997;104(2):191.
15. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1200.
16. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem*. 2005;51(5):825.
17. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *J Obstet Gynecol*. 1991;165(3):625.
18. James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(1):59-69.
19. Romero NL, Belmont GA, Vidal GV. Concentraciones de acenocumarina en el plasma y la leche de madres anticoaguladas durante el puerperio. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:550-60.
20. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):35.
21. Anticoagulantes en el estado grávido puerperal. En: Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología. México: Marketing y Publicidad de México, 2003;pp:19-29.
22. Martínez BF. Controversias en el uso y control del tratamiento anticoagulante oral. *Hematol* 2002;85:S3-S8.
23. Gherman RB, Goodwin M, Leung B, Byrne JD, et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 1):730-4.

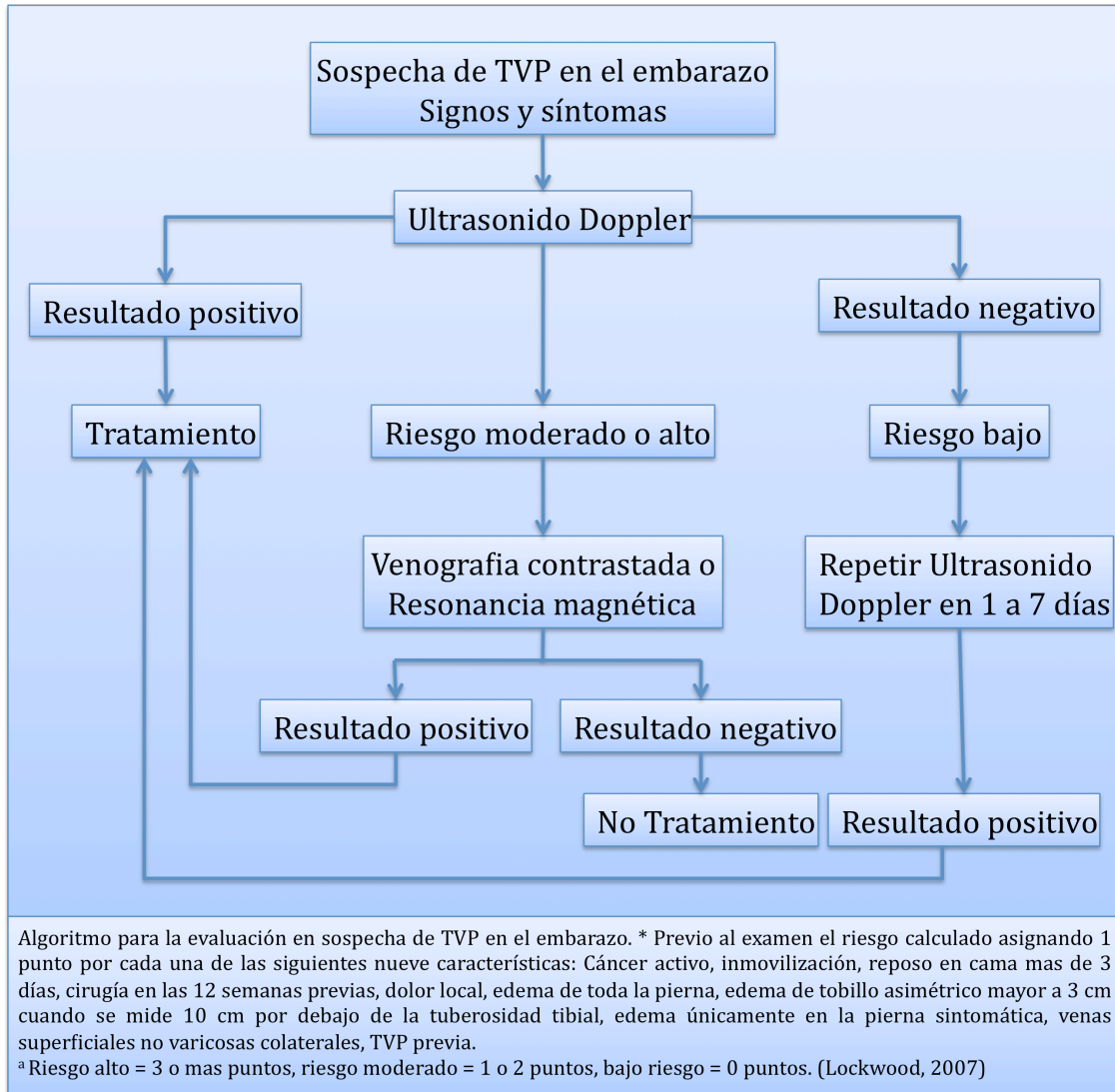
24. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1311-5.
25. Witlin AG, Mattar FM, Saade GR, Van Hook JW, Sibai BM. Presentation of venous thromboembolism during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1118-21.

ANEXOS

Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo que aumentan el riesgo de TV		
Generales		Obstétricos
Edad de 35 o mayor	Cáncer	Cesárea
Enfermedad de tejido conectivo	Deshidratación	Diabetes
Inmovilidad – Viajes largos	Enfermedades infecciosas e inflamatorias	Hemorragia y anemia
Enfermedad mieloproliferativa	Síndrome nefrótico	Hiperémesis
Obesidad	Uso de anticonceptivos orales	Inmovilidad – reposo prolongado en cama
Cirugía ortopédica	Paraplejia	Gestación múltiple
TV previo	Enfermedad de células falciformes	Multiparidad
Fumar	Trombofilias	Preeclampsia
		Infección puerperal

Figura 1.



Cuadro 1.

Cuadro 1. Características Demográficas	
Característica	Valor (%)
Edad	29.3 ± 6 (17 – 41)*
Embarazos	2.3 ± 1.1 (1 – 6)*
• Primero	20 (27)
• Segundo	27 (36)
• Múltiples	28 (37)
Talla	157.1 ± 6.0 (144 – 170)*
Peso	66.2 ± 10.5 (28 – 87)*
Índice de masa corporal	27.0 ± 3.5 (19.7 – 36.7)*
≤ 25	24 (32)
26 – 29	11 (15)
≥ 30	40 (53)

* Valores en media ± desviación estándar.

Cuadro 2.

Cuadro 2. Factores de riesgo identificados en 75 casos de TVP y embarazo	
Factor de riesgo	n (%)
Insuficiencia venosa periférica	36 (48)
Obesidad	15 (20)
Antecedente de TV	16 (21.3)
Edad mayor de 35 años	15 (20)
Síndrome antifosfolípidos	2 (2.6)
Deficiencia de proteína S	1 (1.3)

Cuadro 3.

Cuadro 3. Características clínicas de 75 casos de TVP y embarazo	
Característica	n (%)
Semanas de gestación	18.4 ± 9.2*
Periodo anteparto	73 (75)
• Primer trimestre	34 (45)
• Segundo trimestre	22 (29)
• Tercer trimestre	16 (21)
Puerperio	3 (4)
Miembro pélvico izquierdo	52 (69)
Miembro pélvico derecho	22 (29)
Bilateral	1 (1)
Dolor y edema	75 (100)
Signo de Homans	66 (88)
Signo de Ollow	59 (78)
Hipertermia	49 (65)

* Valores en media ± desviación estándar.

Cuadro 4.

Cuadro 4. Resultados perinatales de 75 casos de TVP y embarazo	
Resultado	n (%)
Termino del embarazo	38.0 ± 2*
≥ 37	70 (93.3)
≤ 37	4 (5.3)
Vía de nacimiento	
• Cesárea	48 (64)
• Parto	26 (35)
• Aborto	1 (1)
Peso del recién nacido (gr.)	2,958 ± 523*
Capurro (semanas de embarazo)	38.5 ± 2.1*
Apgar menor de 6	1 (1)
* Valores en media ± desviación estándar.	