

11217

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LAS EXTREMIDADES PÉLVICAS:  
UNA COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE PERO DE IMPACTO EN EL  
EVENTO PERINATAL**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A:

**DR. ANTONIO GUTIÉRREZ RAMÍREZ**

ASESOR:  
**DR. VÍCTOR HUGO PULIDO OLIVARES**

MÉXICO, D.F.

MAYO 2005

m344103



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.

*Castillo*



---

SECRETARÍA DE SALUD  
DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA

---

DR. ROBERTO JOSÉ RISCO CORTES  
JEFE DE DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
REVISOR DE TESIS

---

DR. VÍCTOR HUGO PULIDO OLIVARES  
JEFE DE SERVICIO DE OBSTETRICIA DEL  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
ASESOR DE TESIS



HJM-1038/04.11.18.

*28*  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## ÍNDICE

<b>Introducción</b>	3
<b>Definición</b>	4
<b>Coagulación normal</b>	4
<b>Modificaciones hematológicas durante el embarazo</b>	8
<b>Modificaciones fisiológicas de la hemostasia durante el embarazo</b>	9
<b>Modificaciones hemodinámicas y fisiopatología de la trombosis venosa profunda (TVP)</b>	11
<b>Epidemiología</b>	13
<b>Factores de riesgo para TVP y desordenes tromboembólicos</b>	16
Deficiencia de antitrombina III	18
Deficiencia de proteínas C y S	18
Coagulación intravascular diseminada (CID)	19
Causas obstétricas vinculadas con la CID	20
Anticuerpos antifosfolípidos	21
<b>Exámenes de laboratorio para las pacientes con trombofilias hereditarias o adquiridas</b>	22
<b>Presentación y diagnóstico</b>	25
Trombosis venosa profunda	25
Embolismo pulmonar	28

<b>Tratamiento anticoagulante</b>	31
Indicaciones para trombopprofilaxis durante el embarazo	36
Régimen profiláctico de heparina administrada durante el embarazo	39
Administración de heparina a pacientes con trombosis aguda o embolismo durante el embarazo	39
Manejo de la anticoagulación durante los periodos intraparto y posparto	41
Administración de anestesia regional a pacientes que reciben tratamiento anticoagulante	42
<b>Trombosis venosa profunda de las extremidades pélvicas: Una complicación poco frecuente pero de impacto en el evento perinatal.</b>	45
<b>Materiales y métodos</b>	50
<b>Resultados</b>	53
<b>Análisis</b>	63
<b>Conclusiones</b>	65
<b>Encuesta de recolección de datos epidemiológicos</b>	67
<b>Bibliografía</b>	71

## INTRODUCCIÓN

Frecuentemente se piensa en esta enfermedad como entidad única, sin embargo, es más prudente considerarla como parte del embolismo pulmonar y referirnos a ella como una enfermedad tromboembólica venosa.

Durante el embarazo, el riesgo de padecer una trombosis venosa es 5 veces superior <sup>(1)</sup> y esta frecuencia se incrementa con algún factor de riesgo adicional.<sup>(2)</sup> El riesgo absoluto de la trombosis venosa sintomática durante el embarazo se encuentra entre 0.5 y 3.0 por cada 1,000 mujeres embarazadas,<sup>(3,4,5)</sup> La incidencia del embolismo pulmonar durante el embarazo es de 0.09 a 0.7 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>(2,6,7)</sup> La mitad de los accidentes tromboembólicos que afectan a las mujeres de menos de 40 años de edad se presentan durante el embarazo,<sup>(8)</sup>

Los eventos tromboembólicos constituyen potencialmente la mayor causa prevenible de morbi-mortalidad materna. En los Estados Unidos de Norte América la trombosis venosa y el embolismo pulmonar constituyen la causa de 300,000 – 600,000 hospitalizaciones anuales y 50,000 muertes como consecuencia del embolismo pulmonar, clasificándose en este país como la segunda causa de muerte durante la gestación y después de ella.<sup>(9)</sup>

Si la trombosis venosa permanece no diagnosticada y no tratada, 15 a 24% <sup>(10,11)</sup> de las pacientes desarrollaran una embolia pulmonar; mortal en el 15% de estos individuos, dos tercios de estas muertes ocurren durante los primeros 30 minutos del evento embólico.<sup>(11)</sup> En las pacientes que desarrollan trombosis venosa profunda (TVP) y que

reciben tratamiento anticoagulante apropiado, el embolismo pulmonar ocurre en el 4.5% y la tasa de mortalidad se reduce a < 1%.<sup>(12)</sup>

Sólo la detección temprana y oportuna de la TVP así como de la heparinización subsecuente pueden disminuir el alto porcentaje de mortalidad materna. Aunque la trombosis venosa profunda es una complicación rara, todas las mujeres embarazadas deben ser consideradas en riesgo.

## DEFINICIÓN.

**Trombosis:** Proceso por el cual la sangre líquida que viaja a través del sistema venoso se convierte en una masa sólida de fibrina, plaquetas y células dentro de una vena. Las dos posibles complicaciones de esta alteración son el embolismo pulmonar el cual puede ser fatal y la insuficiencia venosa posttrombótica.<sup>(13)</sup>

## COAGULACIÓN NORMAL

La hemostasia normal comprende la interacción de la pared vascular, plaquetas y factores de la cascada de la coagulación, la cual está en equilibrio con el sistema fibrinolítico.

Se ha demostrado que el endotelio vascular es superficie importante de histamina, serotonina, quininas, prostaglandinas, factor relajante del endotelio, activador del plasminógeno, así como de los factores V, VIII, fibrinógeno y factor de Von Willebrand. Una vez que ocurre una lesión vascular, las plaquetas se adhieren a la colágena expuesta. Durante el proceso de activación las plaquetas liberan ATP, ADP, serotonina e histamina, que propagan las reacciones de activación plaquetaria. Las plaquetas activadas cambian de forma, sufren una contracción inicial y forman pseudópodos, se adhieren al endotelio a través del factor de Von Willebrand y se agregan entre sí para formar el tapón hemostático. Simultáneamente se activa la coagulación plasmática y la aparición de trombina favorece el crecimiento del tapón de plaquetas. Posteriormente se genera fibrina y se forma una red entre plaquetas y fibrina, esta última se estabiliza y el coágulo adquiere mayor resistencia y se vuelve insoluble, después el coágulo sufre retracción con lo que queda adherido de manera firme a la pared vascular.

La coagulación plasmática tiene como función generar fibrina, que dará consistencia y estabilidad al coágulo. El sistema plasmático de la coagulación está integrado por diversos factores. (ver cuadro) que son enzimas circulantes en forma inactiva (zimógenos), denominadas serinproteasas; desde el punto de vista funcional están agrupados en tres sistemas: el de activación intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, precalicreína y cininógenos del alto peso molecular), el de activación

extrínseca (factor VII) y una vía común (factores V, X, II, I), lo que resulta en la producción de un coágulo de fibrina (ver figura).

La vía extrínseca es activada por la tromboplastina tisular. La intrínseca (sistema de contacto) es activada por la exposición del factor de Hageman (factor XII) a colágena, fosfolípidos, calicreína, infecciones, etc.

La trombina es una molécula con gran actividad enzimática sobre varios sustratos. Entre otras funciones, actúa sobre el fibrinógeno para generar fibrina, además activa el factor XIII que dará estabilidad a la fibrina, activa los factores V y VIII, con lo que amplifica las reacciones de coagulación para incrementar su propia producción a través de un mecanismo de retroalimentación positiva; activa el sistema fibrinolítico al convertir el plasminógeno en plasmina, activa las plaquetas y estimula su agregación para acelerar el crecimiento del tapón hemostático. Por otra parte, la trombina tiene un mecanismo tanto anticoagulante como autorregulador al activar la proteína C de la coagulación. Esta proteína activada, en presencia de su cofactor, la proteína S, inhibe los factores V y VIII con lo que disminuye la producción de trombina mediante retroalimentación negativa.

La molécula de fibrinógeno está formada por tres cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma), unidas por puentes disulfuro. La primera etapa para la generación de fibrina es la acción de la trombina

sobre las cadenas alfa y beta con lo que se liberan los monómeros de fibrina. El factor XIII activado forma puentes cruzados en estos monómeros produciendo la estabilización del coágulo.

Existen mecanismos de regulación que limitan la respuesta hemostática y confinan su acción al sitio de la lesión vascular. Además del sistema inhibitor de las plaquetas en el endotelio vascular, existen otros sistemas involucrados:

- a) Antitrombina III y heparina (inhibidor de proteasa dependientes de vitamina K y vía intrínseca).
- b) Proteínas C y S activadas por la trombomodulina.
- c) Fibrinólisis.

### ANTITROMBINA III

Sustancias que inactivan principalmente a la trombina y al factor X activado.

### SISTEMA DE LA PROTEÍNA C

Inhibe los cofactores localizados en los dos complejos enzimáticos que preceden a la generación de trombina: los factores V y VIII. Es un mecanismo de retroalimentación negativa que se inicia cuando la trombina generada en exceso es captada por la trombomodulina de la

superficie endotelial. La proteína C activada requiere de un cofactor, la proteína S para inactivar los factores V y VIII.

## SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Este sistema se encarga de remover la fibrina y digerir los coágulos que ya cumplieron su función. La plasmina, forma activada del plasminógeno, es la enzima que causa la lisis de fibrinógeno y de la fibrina, además de hidrolizar los factores de la coagulación (V, VIII, IX, XI, XII), activar el sistema de complemento e indirectamente de producción de cininas y cininógenos.<sup>(14)</sup>

## MODIFICACIONES HEMATOLÓGICAS DURANTE EL EMBARAZO

Normalmente, el embarazo comporta francas modificaciones en la hemostasia, especialmente en la coagulación y en la fibrinólisis, que permiten asegurar el desarrollo de las circulaciones materna y fetal y que limitan las hemorragias del alumbramiento. Estas modificaciones se refieren a una hipercoagulabilidad y a una hipofibrinólisis que pueden aumentar el riesgo trombótico.

Estas modificaciones fisiológicas suelen ser bien toleradas y no se ha demostrado nunca su implicación directa en la aparición de accidentes tromboembólicos. Sin embargo, estas modificaciones en la hemostasia

pueden desenmascarar una tendencia trombótica preexistente, constitucional o adquirida. Por ello, el embarazo y el postparto son los periodos de manifestación de un estado de trombofilia que debe buscarse de 2 a 3 meses después del parto, es decir, tras el retorno de los parámetros de la hemostasia a su estado anterior.

## **MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS DE LA HEMOSTASIA DURANTE EL EMBARAZO NORMAL**

### **MODIFICACIONES DEL HEMOGRAMA**

El volumen sanguíneo aumenta en el embarazo, el hematocrito disminuye de forma moderada a lo largo del tercer trimestre y el número de plaquetas tiende a disminuir también a partir de la 31ª semana. Esta trombocitopenia no se acompaña de anomalías cualitativas, generalmente es moderada ( $75 \cdot 10^9/l$ ) y se corrige los días siguientes al parto.<sup>(15)</sup>

### **MODIFICACIONES DE LA COAGULACIÓN**

La concentración de diversos factores de la coagulación aumenta durante el embarazo debido a la impregnación estrogénica, por una parte, y a un equilibrio entre el consumo y el aumento compensatorio de la síntesis, por otra. El fibrinógeno aumenta a partir del segundo

mes a expensas de un aumento de la síntesis y vuelve a la normalidad 4 semanas después del parto.

El factor VIII y el factor V. Willebrand aumentan progresivamente debido a un aumento de la producción endotelial o a través de las síntesis por la placenta. Los factores X y VII aumentan con aparición frecuente de un fenómeno de activación por el frío del factor VII. El factor V aumenta en el primer trimestre, pero después disminuye.

#### Cambios en la coagulación asociados al embarazo

Factores de la coagulación incrementados (I, VII, VIII, IX, X)

Disminución de la proteína S

Disminución de la actividad fibrinolítica

Incremento en la estasis venosa

Lesión vascular asociado con el parto

Incremento en la activación de plaquetas

Resistencia a la proteína C activada

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) practice bulletin.

Thromboembolism in Pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2001;

75: 203-12.

No todos los inhibidores fisiológicos se modifican del mismo modo. La antitrombina III y la alfa 2 macroglobulina son estables o disminuyen moderadamente. La proteína C aumenta un 30% aproximadamente a partir del segundo trimestre. La proteína S disminuye de forma

significativa. La concentración de estos inhibidores vuelve a la normalidad entre varios días y una semana después del parto.<sup>(16)</sup>

## **MODIFICACIÓN DE LA FIBRINÓLISIS**

La actividad fibrinolítica global disminuye progresivamente durante el embarazo y alcanza su mínimo en el momento del parto. Los diferentes factores que intervienen en el equilibrio de la fibrinólisis se modifican profundamente durante todo el embarazo. El activador tisular del plasminógeno (TPA) aumenta del 50 al 200% ; su inhibidor, el PAI 1 (plasminogen activator inhibitor 1) aumenta del 200 al 700% y aparece un inhibidor sintetizado por la placenta (PAI 2). Los factores de la fibrinólisis disminuyen rápidamente las horas siguientes al parto y vuelven a la normalidad entre 3 y 5 días después.<sup>(17)</sup>

## **MODIFICACIONES HEMODINÁMICAS Y FISIOPATOLOGÍA DE LA TVP**

Cada uno de los componentes de la triada descrita por Virchow (estasis venosa, incremento en los factores de la coagulación, y trauma tisular) están presentes de alguna manera durante el embarazo.

## ESTASIS VENOSA

Durante el embarazo y el parto, diversas modificaciones disponen a la estasis venosa. Los estudios pletismográficos han constatado una dilatación venosa durante el embarazo probablemente por efecto de los estrógenos sobre células musculares lisas de las paredes venosas. Este aumento de calibre es precoz y corresponde a todas las venas de la pequeña pelvis y de los miembros superiores. El calibre de la vena ovárica pasa de 9 a 26 mm. de diámetro, en promedio, a partir del inicio del embarazo.

Con su desarrollo, el útero comprime las venas ilíacas externas, pudiendo conducir a una reducción significativa del flujo durante el último trimestre. En decúbito dorsal, a veces la circulación en la vena cava puede interrumpirse completamente. Durante los embarazos patológicos que obligan a guardar cama, los partos difíciles y las cesáreas, se instaura una estasis venosa debido a la inmovilización de los miembros inferiores y a la compresión de las venas pélvicas por la cabeza fetal. El tono venoso vuelve a ser normal 8 a 12 semanas después del parto.<sup>(8)</sup>

## LESIONES ENDOTELIALES

El endotelio intacto protege de las trombosis puesto que no reacciona con las plaquetas ni con los factores de la coagulación. Se han dado varias explicaciones a esta no reactividad: una repulsión electrostática debido a las cargas negativas que se ejercen sobre las células endoteliales, la síntesis endotelial de prostaciclina que inhibe la agregación plaquetaria y la presencia de sustancias con las propiedades de la heparina en las células endoteliales. Cuando existen lesiones del endotelio, los tejidos subendoteliales reaccionan con las plaquetas y con los factores de la coagulación.

Las venas permanecen intactas en el embarazo, pero las agresiones venosas pueden dañarlas durante el parto tanto si se efectúa por vía vaginal como por cesárea. Las lesiones traumáticas son, probablemente, la causa más importante del riesgo tromboembólico en el periodo posparto.<sup>(8)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Tradicionalmente, se consideraba que el periodo de mayor riesgo de TVP era el tercer trimestre tardío y el periodo posparto inmediato. Estudios recientes con criterios diagnósticos objetivos han encontrado que el anteparto es el periodo de mayor riesgo para la TVP.<sup>(18,19,20,21)</sup> La

ambulaci3n posparto temprana, el cambio de postraciones prolongadas despu3s del parto o ces3reas no complicadas, evitar la supresi3n estrog3nica de la lactancia, y el incremento en el uso de medias el3sticas de compresi3n graduadas han contribuido a cambiar esta frecuencia.

El riesgo de tromboembolismo venoso al parecer empieza durante el embarazo temprano. Robert et al. reportan que aproximadamente la mitad de las TVP son diagnosticadas antes de la semana 15 de gesti3n con una media de  $16.8 \pm 2$  semanas.<sup>(21)</sup> El incremento en la distensibilidad venosa y su capacitancia mediadas por la progesterona son evidentes en el embarazo temprano.<sup>(5,22)</sup> Bajo la influencia de los estr3genos, se elevan los niveles de los factores de la coagulaci3n I, II, VII, VIII, IX, XII, y del fibrin3geno al final del primer trimestre. La producci3n de trombina, obtenido por los niveles del fibrinop3ptido A 3 por las concentraciones de los complejos trombina-antitrombina tambi3n se elevan al final de primer trimestre.<sup>(23)</sup> El sistema fibrinol3tico se inhibe, principalmente en el tercer trimestre.<sup>(5,10)</sup> La relativa baja incidencia de la trombosis venosa durante el tercer trimestre podr3 deberse a la presencia del antitromb3tico glucosaminoglucano dermatan sulfato producido por la placenta.<sup>(21)</sup>

La mayor3a de las TVP anteparto se presentan en el miembro p3lvico izquierdo. Ginsberg reporta 58 de 60 mujeres (96.7%) con TVP en el miembro p3lvico izquierdo y s3lo dos (1.2%) de forma bilateral.<sup>(24)</sup>

Otros 2 estudios reportan que del 75 al 82% de los casos de TVP anteparto involucran el sistema venoso profundo izquierdo.<sup>(6,25)</sup> Aunque la explicación exacta es aún desconocida, la causa podría deberse al incremento de la estasis venosa del sistema venoso profundo izquierdo. Durante el embarazo, la arteria iliaca derecha tiene un efecto exageradamente compresivo sobre la vena iliaca común izquierda.<sup>(26)</sup> La elongación del útero grávido podría selectivamente tener un efecto compresivo sobre la vena iliaca común.

El periodo posparto inmediato después de cesárea, continua siendo el de mayor riesgo para la embolia pulmonar. Robert reporta una incidencia de uno por cada 7066 nacimientos.<sup>(21)</sup> El riesgo de un evento tromboembólico venoso incrementa 5 veces más en este mismo periodo, después de nacimiento por cesárea. Otros factores que incrementan el riesgo de tromboembolismo después de cesárea incluyen: edad mayor de 35 años, peso mayor de 81 kg., cesárea urgente durante el trabajo de parto, preeclampsia, cesárea histerectomía y tabaquismo.<sup>(27)</sup>

La mayoría de las pacientes quienes desarrollan un evento tromboembólico al menos tienen un factor de riesgo, mientras que el 19% no tienen factores de riesgo alguno.<sup>(28)</sup>

Las mujeres con antecedentes de tromboembolismo tienen un riesgo incrementado de recurrencia durante el embarazo de 7.5 al 12%.<sup>(19,29)</sup>

Ningún estudio ha diferenciado el riesgo de recurrencia en base a los factores subyacentes como las trombofilias congénitas o adquiridas, uso de contraceptivos orales, embarazo, trauma ortopédico, cirugía reciente, o la ocurrencia del evento en el periodo anteparto vs posparto. La mayor parte de las estimaciones de recurrencias están basadas en las mujeres quienes tienen un evento inicial durante el uso de contraceptivos orales o el embarazo.<sup>(30)</sup>

La apreciación de la incidencia de los accidentes tromboembólicos durante el embarazo es imprecisa, puesto que los diagnósticos no siempre se realizan con certeza. Además, las estadísticas publicadas deben interpretarse de forma prudente puesto que la mayoría de las veces proceden de constataciones clínicas y no de la aplicación sistemática de pruebas de detección tempranas cuyas imperfecciones son conocidas.

## **FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DESORDENES TROMBOEMBÓLICOS**

Numerosos cambios en el sistema de coagulación explican el estado de hipercoagulabilidad asociado al embarazo. Recientemente se ha reconocido que más de la mitad de las mujeres que tienen un evento trombótico durante el embarazo poseen una trombofilia congénita o adquirida.<sup>(31)</sup> Las trombofilias más comunes en la población caucásica son el factor V de Leiden mutado, con una prevalencia del 5%, y la

mutación del gen de la protrombina G20210A, con una prevalencia del 2%.<sup>(31,32)</sup> En aproximadamente el 50% de las pacientes con trombofilia hereditaria, el evento trombótico inicial ocurre ante la presencia de un factor de riesgo adicional como lo es el embarazo, anticonceptivos orales, trauma ortopédico, inmovilización, ó cirugía.<sup>(33,34)</sup>

### Factores de riesgo para trombosis venosa profunda y desordenes tromboembólicos

Trombofilia hereditaria (prevalencia en la población general)

Factor V de Leiden mutada (5 - 9%) \*

Deficiencia de AT-III (0.02 - 0.2%)

Deficiencia de proteína C (0.2 - 0.5%)

Deficiencia de proteína S (0.08%)

Hiperhomocistinemia (1 - 11%)

Protrombina mutada (2 - 4%)

Historia previa de trombosis venosa profunda

Válvula cardiaca mecánica

Fibrilación atrial

Trauma / inmovilización prolongada / cirugía mayor

Otros estados de hipercoagulabilidad familiar

Síndrome antifosfolípido

\* Para Afro americanos, 1%, para caucasicos, 6 - 11%

Lockwood C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:754-765

## DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III

La incidencia estimada de la deficiencia de ATIII en la población general es de 1: 2000 a 1: 5000. Cerca de 55% de las pacientes con deficiencia familiar de ATIII experimentan episodios de trombosis venosa. Las manifestaciones clínicas iniciales ocurren espontáneamente en el 42% de las personas afectadas, pero se relacionan con el embarazo, parto, ingesta de anticonceptivos orales, cirugía o traumatismo en el 58% restante. Los sitios más comunes de la enfermedad son las venas profundas de la pierna y las venas mesentéricas

El embarazo incrementa exponencialmente el riesgo de trombosis en mujeres con deficiencia de ATIII. Cerca de dos tercios de las mujeres embarazadas con esta afección sufren trombosis, en 75% de ellas ocurre en el anteparto.<sup>(35)</sup>

## DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C Y S

Se ha demostrado que la deficiencia de proteína C se asocia con tromboembolismo durante el embarazo y el puerperio, durante los cuales el riesgo de trombosis venosa profunda se incrementa aún en mujeres no afectadas, debido a los cambios hemodinámicos y hemostáticos. Se ha reportado una incidencia de trombosis durante el embarazo de 7 al 19% en el puerperio.

Las alteraciones durante el embarazo son los tromboembolismos, así como en el puerperio. Otra característica común es el compromiso de la circulación útero placentaria, el cual puede ser responsable de restricción en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, desprendimiento placentario y/o muerte fetal.<sup>(36)</sup>

## COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada (CID) o coagulopatía por consumo es un proceso patológico provocado por la activación de los mecanismos de la coagulación. Se caracteriza por una actividad excesiva de las proteasas en sangre, resultando en la formación de fibrina soluble y acelerando la fibrinólisis. Sobreviene siempre que existe la activación anormal de la cascada de la coagulación causando un exceso en el consumo de los factores plasmáticos y de la producción de anticoagulantes por el sistema fibrinolítico.

Las alteraciones clínicas que provoca la CID producen una generación excesiva de trombina y plasmina. El primer resultado de la CID es una alteración en el mecanismo de la coagulación. Esto resulta del consumo de los factores plasmáticos, y de la producción de anticoagulantes por el sistema fibrinolítico. El segundo resultado mayor de la CID es la presencia de pequeños coágulos en la microcirculación, los cuales pueden provocar oclusión de los pequeños vasos e isquemia de varios órganos. La CID ocurre cuando el mecanismo de la

coagulación es activado inapropiadamente por cualquiera o varias enfermedades subyacentes que tienen en común la capacidad de alterar el mecanismo de la coagulación normal. <sup>(37)</sup>

#### CAUSAS OBSTÉTRICAS VINCULADAS CON LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

- Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera
- Muerte fetal intrauterina
- Embolia del líquido amniótico
- Aborto inducido con solución salina
- Preeclampsia/eclampsia

Las afecciones vinculadas con la CID se encuentran entre los tres grupos mayores principales de acuerdo con los mecanismos mediante los cuales la enfermedad primaria inicia la CID. El mecanismo subyacente en el primer grupo es la infusión intravascular de sustancias tromboplásticas, tromboplastinas tisulares que activan la vía extrínseca de la coagulación. Dentro de esta categoría se encuentran el desprendimiento placentario y el síndrome del feto muerto. Ellos difieren en que en el desprendimiento el consumo es rápido y fulminante; en el síndrome de feto muerto es más lento y aparece en varios días. El segundo grupo de afecciones que producen CID incluyen a las que se relacionan con un daño endotelial y que activan la vía extrínseca e intrínseca de la coagulación. La

preeclampsia/eclampsia pertenecen a esta categoría. El tercer grupo incluye los efectos indirectos de ciertas enfermedades como la embolia de líquido amniótico, la sepsis por gérmenes gramnegativos y el aborto inducido por solución salina.<sup>(37)</sup>

## ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Inicialmente los anticuerpos antifosfolípidos se detectaron como anticoagulantes lúpicos, que producían un tiempo parcial de tromboplastina activado (PTT) largo, y que no corregía cuando el plasma de prueba se combinaba con el plasma normal. Más adelante se demostró que este factor era un anticuerpo contra fosfolípidos (factor III plaquetario) que interfería con la generación del complejo activador de protrombina (el cual incluye a los factores de coagulación V y X, factor III plaquetario y calcio). Estos anticuerpos se asocian con trombocitopenia y es posible que promuevan la coagulación a través de alguna acción de las plaquetas. Se ha sugerido que interfieren con la activación de la proteína C en la interacción trombina – trombomodulina – proteína C, a nivel del endotelio vascular.<sup>(38)</sup>

El síndrome antifosfolípido se refiere a la ocurrencia de trombosis, aborto recurrente, o ambas asociadas con evidencia por laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos persistentes, así como anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina. Es designado como primario cuando ocurre solo, y secundario cuando se asocia con otras

enfermedades como lupus eritomatoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente.<sup>(39)</sup>

Aproximadamente 2% de las mujeres con historia reproductiva normal tienen la prueba positiva. En contraste, el 15% con aborto recurrente tienen pruebas positivas persistentemente de anticuerpo lúpico o anticuerpos anticardiolipina, el 20.9% de ellas desarrollan preeclampsia severa, 30.9% con pérdida fetal y 33% desarrollan desprendimiento placentario.<sup>(40,41)</sup>

La trombosis asociada a este síndrome afecta a venas y a arterias, la enfermedad vascular cerebral es una manifestación importante, pero la oclusión de las arterias viscerales y periféricas también pueden ocurrir. En las venas, la trombosis venosa profunda es la manifestación más común además de la tromboembolia pulmonar.<sup>(42)</sup>

### **Exámenes de laboratorio para las pacientes con trombofilias hereditarias o adquiridas.**

Las mujeres que tienen antecedentes de trombosis, se les deben ofrecer los exámenes, especialmente si estos pueden alterar el manejo. Es controversial cuales son los exámenes para aquellas mujeres que no han tenido antecedentes personales de trombosis; pero que tienen una historia familiar de trombosis. Las mujeres con

antecedentes en primer grado relativo de una deficiencia de AT III u homocigotos al factor V Leiden o protrombina G20210A mutada pueden obtener beneficios de estos exámenes. Aquellos individuos con una fuerte historia familiar de trombofilias tienen más probabilidades de tener múltiples factores de riesgos hereditarios con incremento en el riesgo de trombosis (4-40%) durante el embarazo.<sup>(43,44,45)</sup> Se ha demostrado la coexistencia de múltiples factores de riesgos hereditarios. En un estudio, el 15% de las pacientes con deficiencia de proteína C y el 39% con deficiencia de proteína S también fueron positivos para el factor V Leiden mutado, los cuales incrementan marcadamente el riesgo de trombosis.<sup>(46)</sup>

Las pacientes con historias de trombosis, pérdida fetal recurrente, preeclampsia temprana o severa, o restricción en el crecimiento intrauterino severo inexplicable deben ser estudiadas en busca de anticuerpos antifosfolípidos. La anticoagulación profiláctica para las pacientes con síndrome antifosfolípidos mejora los resultados del embarazo.<sup>(47,48)</sup>

Las deficiencias de las proteínas C, S, y AT III mutada, incluyendo el factor V Leiden, protrombina G20210A, y C677T en la metilenoetrahidrofolato reductasa (MTHFR) gen asociado con hiperhomocisteína, también se les asocia con preeclampsia severa temprana, pérdida fetal inexplicable o abortos, y abrupto placentae.<sup>(49-51)</sup> No obstante, no existen ensayos clínicos randomizados que demuestren la eficacia de

la terapia anticoagulante para prevenir estas condiciones. Es importante discutir con las pacientes las implicaciones de una prueba con resultado positivo para una de estas trombofilias y para determinar si el manejo debe ser alterado durante el embarazo o en el futuro si los resultados de las pruebas son positivas.

### **QUE EXÁMENES DEBEN SOLICITARSE?**

Los siguientes exámenes deben ser ordenados para evaluar los riesgos de los eventos tromboembólicos en las mujeres con antecedentes de trombosis, o en primer grado relativo con una mutación específica:

- Anticoagulante lúpico (para mujeres con antecedentes personales de TVP)
- Anticuerpos anticardiolipina (para mujeres con antecedentes personales de TVP)
- Factor V Leiden mutado
- Protrombina G20210A mutada
- Niveles de actividad del antígeno AT III
- Niveles séricos de homocisteína o MTHFR mutada
- Niveles de actividad del antígeno de la proteína C
- Niveles de actividad del antígeno de la proteína S (libre y total)

Dada la baja prevalencia de AT III y la patogenicidad variable de las proteínas C y S, se considera que deben solicitarse los exámenes sólo cuando los otros estudios han tenido un resultado negativo. Es importante hacer notar que los cambios fisiológicos del embarazo normal resultan en alteraciones marcadas en la resistencia a las proteínas S y C activadas, las cuales están asociadas con la mutación del factor V Leiden; por ello, es garante diferir los exámenes hasta después del embarazo. Por ejemplo, los niveles de la proteína S declinan en un 40% durante el embarazo.<sup>(52,53)</sup> También, las pruebas para la AT III, proteínas C y S, con el uso de warfarina, o administración de heparina pueden resultar en valores falsamente bajos.<sup>(54,55,56)</sup> Las pruebas de DNA para el factor V Leiden, protrombina G20210A mutada, y la MTHFR mutada son seguras en el embarazo.

## **PRESENTACION Y DIAGNOSTICO**

### **TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)**

Es indispensable la certeza diagnóstica antes de empezar un tratamiento costoso y potencialmente iatrogénico para la madre y el feto. No reconocer su existencia expone a los riesgos de embolia pulmonar y síndromes postflebíticos y tratarla injustificadamente expone a los riesgos de la anticoagulación y la paciente será considerada posteriormente como persona de riesgo.

El diagnóstico clínico es muy poco específico puesto que la trombosis sólo se confirma mediante exámenes complementarios entre el 20 y el 30% de las pacientes que presentan signos clínicos clásicos. La sensibilidad de la clínica es todavía más confusa durante el embarazo, ya que la trombosis, si no es obliterante por el hecho de presentarse en una red de colaterales desarrolladas, sólo es sintomática en el 50% de los casos.<sup>(57)</sup>

No es posible distinguir las trombosis venosas profundas que conducen a la embolia pulmonar de las que permanecen localizadas. En cambio, ciertas embolias pulmonares se presentan en ausencia de trombosis profunda sintomática.

El diagnóstico de trombosis venosa profunda debe sospecharse en toda paciente que presente dolor, tumefacción, sensibilidad, calor y cambios de color de la pierna, en especial la izquierda y en ocasiones del muslo, acompañados de un signo de Homans, Olow, Pratt y Lowenberg. Como el riesgo de embolia pulmonar se asocia con flebitis iliaca o femoral, la tumefacción del muslo tiene especial importancia. De todos modos, del 20 al 30% de las pacientes con flebitis de la pantorrilla presentan también o desarrollan flebitis iliaca o femoral de modo que el primer paso diagnóstico, cualquiera que sea la parte del miembro inferior tumefacta o dolorosa, es llevar a cabo una prueba sensible para detectar la trombosis venosa del muslo.<sup>(58)</sup>

La prueba estándar para diagnosticar la TVP es la venografía de contraste, aunque por desgracia tiene efectos colaterales ( p. ej., dolor, flebitis química local, accidentes causados por la inyección de contraste) e n u n a d e c a d a c u a t r o p a c i e n t e s , l o q u e e v i t a q u e s e a l a técnica de elección. Su empleo se limita a las situaciones en las que las pruebas no invasivas obtienen resultados ambiguos. La venografía es el método más seguro para diagnosticar la trombosis en las pantorrillas. Sin embargo, en el 80% de las gestantes las trombosis se inician en las venas iliacas y femorales, pudiendo diagnosticarse mediante métodos no invasivos.<sup>(59)</sup>

La ecografía Doppler continua es la prueba de elección para las trombosis proximales (poplíteas, femorales e iliacas), pero resulta menos segura para las trombosis de la pantorrilla. Además, las pacientes que se encuentran en el tercer trimestre de la gestación tienen disminuido el retorno venoso y pueden dar resultados falsos positivos. Este estudio tiene una sensibilidad del 92-95% y una especificidad del 97-100% <sup>(59)</sup> con un valor predictivo negativo de 98% y valor predictivo positivo de 97% <sup>(60)</sup> para el diagnóstico de TVP en pacientes sintomáticas no embarazadas.

La pletismografía de impedancia (PGI) empleando la técnica del manguito oclusivo, mide los cambios de impedancia eléctrica que se produce cuando se modifica el volumen de sangre contenido en la pierna. Cuando el retorno venoso disminuye por la acción de un

manguito aplicado en el muslo, se produce un aumento local del volumen de sangre, seguido de un rápido descenso del mismo cuando se libera la presión. Estas modificaciones del volumen se reflejan en cambios de la impedancia eléctrica, que se alteran a su vez cuando existen TVP. La prueba es muy específica 92% ( menos de 5% de falsos positivos) y muy sensible 83% ( menos de un 5% de falsos negativos) para diagnosticar TVP poplítea y suprapoplítea.<sup>(59,60)</sup>

La tomografía con fibrinógeno marcado con I 125 es una excelente técnica para diagnosticar TVP en la pantorrilla y parte baja del muslo, pero por desgracia su aplicación durante el embarazo es muy limitada, ya que el yodo radioactivo puede atravesar la placenta y acumularse en la tiroides del feto. En el posparto, esta técnica se limita a las mujeres no lactantes, ya que el isótopo radioactivo puede contaminar la leche materna y, al mismo tiempo, alcanzar la glándula tiroides del recién nacido.<sup>(59)</sup>

## **EMBOLISMO PULMONAR (EP)**

El EP agudo en la gestante se presenta con frecuencia como un dolor en el pecho junto con respiraciones superficiales. La paciente puede presentar también hemoptisis. En la exploración se aprecia taquipnea, pudiéndose auscultar un ruido causado por la fricción pleural, sobre todo si han transcurrido algunas horas desde el inicio de los síntomas.

El EP masivo se diagnostica fácilmente debido a que la mayoría de las veces se complica con hipotensión y colapso cardiovascular. A la inversa, pacientes con pequeñas embolias presentan con frecuencia signo y síntomas sutiles. Resulta imperativo en estos casos llegar rápidamente a un diagnóstico correcto, ya que estos pequeños coágulos pueden ser la antesala de una embolia masiva. Además, la pérdida súbita de la visión a causa de una hipotensión causada por un embolismo pulmonar puede presentarse en ausencia de otros signos y síntomas.<sup>(61,62)</sup>

Si la gestante presenta disnea grave debe obtenerse de inmediato una gasometría arterial. En la embolia pulmonar aguda, la gasometría arterial muestra habitualmente un descenso de la pO<sub>2</sub>. El pH es habitualmente normal o ligeramente elevado en las fases iniciales del proceso. Durante la gestación normal, el incremento en la ventilación minuto produce una disminución de la pCO<sub>2</sub> en alrededor del 25%, situándola en niveles aproximados de 30 mmHg. El que una gestante con disnea y taquipnea se encuentre hipercápnica (>40mmHg) representa cuando menos un fracaso respiratorio temprano y augura con frecuencia un mal pronóstico.<sup>(63)</sup>

Si la paciente presenta una radiografía de tórax normal, la prueba de ventilación / perfusión puede establecer con certeza el diagnóstico de EP. Se observa EP en el 88% de los casos en los que el diagrama de

V/Q indicaba elevada probabilidad de embolización, en el 33% de los casos en los que el diagrama de V/Q mostraba una probabilidad intermedia de embolización y en el 12% de los casos en los que el diagrama V/Q indicaba una baja probabilidad de embolización. Así pues, para compensar esta baja especificidad del diagrama V/Q, es necesario obtener además una angiografía pulmonar en las pacientes con un cuadro clínico sugestivo de EP y un diagrama de V/Q que indique una probabilidad intermedia de embolización.<sup>(59)</sup>

Parece existir un pequeño incremento en la incidencia de cáncer infantil a consecuencia de la exposición a una radiación inferior a 5 rad.<sup>(64)</sup> Según Wagner, existe en los niños un 0.07% de riesgo de desarrollar un proceso maligno.<sup>(65)</sup> Después de exposición de 1 rad de radiación fetal durante el primer trimestre, este riesgo se incrementa al 0.25%. Si la exposición tiene lugar durante el segundo o tercer trimestre, el riesgo es del 0.12%. La TVP en la pelvis puede diagnosticarse habitualmente con una exposición fetal a la radiación ionizante inferior a 0.5 rad (venografía), y la embolia pulmonar puede demostrarse con una exposición fetal menor de 0.5 rad (0.5 rad).<sup>(65)</sup> Cuando exista una indicación clínica, dichos procedimientos deben realizarse sin vacilación debido a la mínima exposición a la que se somete al feto.

## TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

PROFILAXIS A DOSIS - BAJAS : dosis establecidas de anticoagulantes administradas 1-2 veces / día, sin necesidad de monitorización rutinaria para verificar la prolongación del Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPA)

PROFILAXIS DOSIS – AJUSTADAS : Administración de anticoagulantes profilácticos para obtener efectos terapéuticos tradicionales, aplicados 2 – 3 veces / día con pruebas de laboratorio frecuentes para verificar la adecuada prolongación del TTPA de al menos 1.5 a 2.5 sobre la basal.

### HEPARINA

Los requerimientos de la heparina incrementan durante el embarazo debido al incremento en las proteínas ligadas-heparina, volumen plasmático, depuración renal, y la degradación de la heparina por la placenta, los cuales reducen su biodisponibilidad.<sup>(66)</sup> Ningún ensayo prospectivo ha determinado la dosis profiláctica adecuada durante el embarazo. La mayoría de las complicaciones con el uso de la heparina durante el embarazo no son para el feto; pero sí para la madre y estos incluyen la osteoporosis y la trombocitopenia inducidas.

Dos ensayos prospectivos en mujeres embarazadas expuestas a la heparina confirman una pérdida ósea media del 5%,<sup>(67,68)</sup> un tercio con decremento del 10% o más en la densidad ósea.<sup>(67)</sup> La completa reversibilidad de este proceso no ha sido totalmente establecida, no hay al parecer una clara relación dosis-respuesta.<sup>(69)</sup> En pacientes seleccionadas, con una fuerte historia familiar de osteoporosis o que son fumadoras, la evaluación posparto de la densidad ósea tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas.<sup>(67,68)</sup>

Existen dos tipos de trombocitopenia inducida por heparina. La forma más común es la benigna, no inmune, reversible, la cual ocurre durante los primeros días de la terapia y típicamente se resuelve a los 5 días. Esta condición no amerita la suspensión de la terapia. La menos común pero más severa es la forma inmune de Trombocitopenia Inducida por la Heparina (TIH), el cual ocurre entre los 5 – 14 días de la dosis total de la terapia heparínica en el 3%<sup>(70)</sup> de las pacientes y puede resultar en una extensa trombosis.<sup>(71,72)</sup> La ocurrencia de trombocitopenia autoinmune se ha reportado con el uso de dosis profiláctica; pero es rara. La trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar son las presentaciones clínicas más frecuentes de la TIH. Se recomienda, por esto, que el chequeo de la cuenta plaquetaria se realice el día 5 y periódicamente durante las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento. Si la TIH es severa, el tratamiento debe suspenderse e iniciar otra terapia alternativa; La heparina de bajo peso molecular puede no ser una alternativa segura

debido a que tiene una reacción cruzada (aunque mínima ) con la heparina. En tales circunstancias, es necesario consultar con la persona experta en la materia.<sup>(71,72)</sup>

## HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

La heparina de bajo peso molecular reduce tres de las complicaciones ocasionadas por la heparina estándar: Sangrados, osteoporosis, y la trombocitopenia.<sup>(70,72,73)</sup> Se ha demostrado concluyentemente que la HBPM no atraviesa la barrera placentaria ni alcanza la circulación fetal.<sup>(74,75)</sup> Aunque la biodisponibilidad es superior (90%) a la heparina estándar, debido a la disminución de los ligandos-heparina, el incremento en la depuración renal y el volumen de la distribución de la droga, puede requerir de incrementos en las dosis durante el embarazo.<sup>(76,77)</sup> Otra de las ventajas de la HBPM es que las dosis pueden limitarse a una o dos veces por día.<sup>(76,78)</sup> Requiere de la monitorización del pico de niveles del antifactor Xa cada 4-6 semanas, particularmente cuando las dosis se administran dos veces al día. El TTPA no se correlaciona con el efecto anticoagulante de la HBPM.

## WARFARINA

Los derivados de la warfarina atraviesan la barrera placentaria y en el mejor de los casos están contraindicados en el embarazo por ello. Se utilizan en el posparto o en pacientes con ciertos tipos de válvulas cardiacas mecánicas.<sup>(79,80)</sup> El uso de la warfarina se restringe en el segundo o inicio del tercer trimestre en pacientes seleccionadas en quienes las altas dosis prolongadas de heparina están relativamente contraindicadas.

La embriopatía esquelética resultante en acortamiento de la epífisis e hipoplasia nasal y del limbo ocurren cuando se administra la warfarina entre las semanas 6 y 12 de la gestación.<sup>(81)</sup> La exposición a mitad del primer trimestre puede resultar en atrofia óptica, microencefalia, y retraso en el desarrollo mental. El feto puede presentar sangrado en cualquier momento, produciendo una alta tasa de pérdida fetal.<sup>(81)</sup>

## Regímenes de Heparina Profiláctica en el Embarazo

### Heparina no fraccionada

#### Profilaxis dosis – bajas:

1. 5,000 – 7,500 U c/12 hrs. durante el primer trimestre.  
7,500 – 10,000 U c/12 hrs. durante el segundo trimestre.  
10,000 U c/12 hrs. durante el tercer trimestre a menos que el TTPA este elevado. El TTPA debe medirse cerca del termino y disminuir la dosis de heparina si esta prolongado.

OR

2. 5,000 – 10,000 U c/12 hrs. durante todo el embarazo.

#### Profilaxis dosis – ajustadas:

≥10,000 U dos a tres veces al día para obtener TTPA de 1.5 - 2.5

### Heparina de bajo peso molecular

#### Profilaxis dosis – bajas:

Dalteparina 5,000 U una o dos veces al día, o enoxaparina, 40 mg. una o dos veces al día.

#### Profilaxis dosis – ajustadas:

Dalteparina 5,000 a 10,000 U c/12 hrs., o enoxaparina 30 – 80 mg. c/12 hrs.

TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada.

Colvin BT, Barrowcliffe TW. The British Society for Haematology guidelines on the use and monitoring of heparin 1992: second revision. J Clin Pathol 1993; 46:97-103. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 1998; 114:524S-530S. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task. Guidelines on the presentation, investigation and management of thrombosis associated with pregnancy. J Clin Pathol 1993;46:489-496.

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES

### Indicaciones para tromboprofilaxis durante el embarazo

La tromboprofilaxis es definida como la administración de anticoagulantes debido al riesgo incrementado de trombosis venosa profunda (TVP) durante el embarazo, más que un tratamiento para un evento agudo. Frecuentemente es perfecto al usar dosis relativamente menores, las cuales tienen un efecto mínimo en los parámetros bioquímicos de la coagulación. La profilaxis a dosis bajas tiene menor riesgo que la anticoagulación terapéutica total. Ciertamente, en condiciones de alto riesgo se requiere ajustar las dosis para lograr niveles terapéuticos elevados de anticoagulación (profilaxis heparina dosis-ajustadas). Cada régimen debe individualizarse al mismo tiempo que se valoran los riesgos y los beneficios.<sup>(82)</sup>

Pacientes en condiciones de seguimiento con riesgo elevado y que deben recibir profilaxis con heparina dosis-ajustadas:<sup>(66)</sup>

- Válvula cardíaca artificial (algunos investigadores recomiendan la warfarina después del primer trimestre en ciertas circunstancias)  
(80)
- Deficiencia de antitrombina III (AT III) (con o sin antecedentes de trombosis; también referida como "deficiencia de antitrombina")  
(32,54)

- Síndrome antifosfolípidos (algunos investigadores recomiendan profilaxis dosis-bajas para esta condición si no existen antecedentes de TVP) <sup>(83,47)</sup>
- Antecedentes de enfermedad cardíaca reumática con fibrilación atrial. <sup>(84)</sup>
- Homocigotos para el factor V Leiden mutado y protrombina G20210A mutado
- Pacientes quienes reciben anticoagulación crónica para tromboembolismo recurrente

Pacientes identificadas como portadoras de otras trombofilias <sup>(84)</sup> y no portadoras con antecedentes de eventos tromboembólicos durante el embarazo <sup>(83)</sup> al parecer tienen un riesgo menor y son candidatas para profilaxis a dosis bajas. No obstante, no existen datos que respalden o refuten esta afirmación.

No esta claro si las pacientes con antecedentes de trombosis identificadas con deficiencia de proteína C o S deban recibir dosis-bajas o dosis-ajustadas de profilaxis heparínica durante el embarazo. También se desconoce si las mujeres asintomáticas que han sido identificadas como portadoras de trombofilias hereditarias (excepto AT III u homocigotos para el factor V Leiden o protrombina G20210A mutada) y sin antecedentes personales o familiares de

tromboembolismo deban recibir heparina profiláctica, debido a que tienen una marcada variación en la penetración del rasgo trombótico.

Las pacientes con antecedentes de trombosis idiopática, trombosis asociada al estilo de vida, trombosis recurrente, trombosis relacionada al estado de hiperestrogenismo, o quienes tienen una trombofilia subyacente o síndrome post-trombótico, tienen probablemente un riesgo elevado de recurrencia durante el embarazo que aquellas pacientes con una causa transitoria conocida (trauma ortopédico o cirugía) sin alguno de los factores de riesgo. En el grupo antes mencionado, debe considerarse la terapia tromboprolifáctica anteparto desde el primer trimestre y continuar hasta las 6 semanas posparto. No se ha esclarecido si las pacientes quienes tienen TVP sostenido de una causa transitoria y elevada provocation trombogénica (ej, trauma ortopédico) y quienes no tienen otros factores de riesgo puedan beneficiarse de la profilaxis anteparto. El riesgo de recurrencia es probablemente mayor que la población en general, y un incremento en el número de estatus trombofílicos son identificados en pacientes quienes desarrollan trombosis en el marco de las causas transitorias reconocidas.<sup>(85)</sup> Aunque los datos son limitados, algunos expertos recomiendan que, al menos, tales pacientes deben recibir profilaxis posparto con warfarina.

## **Régimen profiláctico de heparina administrada durante el embarazo**

Debido a la ausencia de ensayos prospectivos adecuados, un número de diferentes regímenes profilácticos se han propuesto por varios paneles de consensos, frecuentemente basados en estudios de pacientes no embarazadas.<sup>(83,86,87)</sup>

Un estudio determinó que durante el embarazo, se requiere duplicar la dosis de heparina para lograr la misma respuesta anticoagulante de las pacientes no embarazadas administrando 5,000 U de heparina dos veces al día para profilaxis a dosis-bajas.<sup>(66)</sup> Algunas pacientes que tienen deficiencia de AT III no responden a la heparina y pueden requerir terapia con factor AT III.<sup>(88)</sup>

Las pacientes embarazadas que requieran heparina dosis-ajustadas para anticoagulación profiláctica por tiempo prolongado, teóricamente deben beneficiarse de una mayor biodisponibilidad y mayor consistencia terapéutica con HBPM.<sup>(89,90)</sup>

## **Administración de heparina a pacientes con trombosis aguda o embolismo durante el embarazo**

El tromboembolismo agudo asociado al embarazo requiere de bolos de heparina intravenoso de 5,000 U (80 UI/kg) seguido de infusión

continua de al menos 30,000 UI durante las primeras 24 hrs. de tratamiento para obtener la anticoagulación deseada.<sup>(5,91)</sup> La anticoagulación intravenosa debe ser mantenida por lo menos durante 5-7 días. La terapia debe ser cambiada entonces a heparina subcutánea dosis-ajustadas. La aplicación subcutánea debe realizarse cada 8 hrs. para prolongar el TTPA al menos 1.5-2.5 veces del control total durante el intervalo entre las dosis, similar en las pacientes no embarazadas.<sup>(92,93)</sup> La medición del TTPA no es adecuada para la anticoagulación con heparina terapéutica en pacientes con Síndrome antifosfolípidos porque con pequeñas dosis de heparina se incrementa marcadamente el TTPA. En estos casos, se debe medir los niveles del antifactor Xa.

La heparinización terapéutica con dosis subcutáneas cada 8-12 hrs. debe continuarse hasta los tres meses después del evento agudo. Después de los tres meses de heparinización terapéutica, los expertos difieren en como debe continuarse el tratamiento durante el resto del embarazo. Algunos recomiendan el uso de dosis bajas de heparina subcutánea. Otros, continuar la anticoagulación terapéutica hasta el término del embarazo.<sup>(83)</sup>

La heparina de bajo peso molecular puede ser una alternativa en el tratamiento del tromboembolismo agudo. Aunque las dosis actualmente no estén definidas durante el embarazo, deben guiarse y ajustarse de acuerdo al peso materno. Aunque las pruebas de laboratorios al

parecer no son esenciales en las mujeres no embarazadas, el rol de la monitorización de los niveles del antifactor Xa durante el embarazo no se ha esclarecido. La efectividad de la HBPM es menos afectada por los cambios fisiológicos maternos que la heparina, pero disminuye con los cambios progresivos durante el embarazo. Por lo tanto, se justifica la reevaluación periódica de los niveles del antifactor Xa durante el embarazo en las mujeres con dosis-ajustadas o anticoagulación completa. Idealmente, las dosis deben ser suficientes para lograr niveles del antifactor Xa de 0.5-1.2 U/ml.<sup>(76,83)</sup> Algunos expertos revisan los niveles continuamente para asegurar que se encuentran en los límites bajos de los rangos de la anticoagulación. Dependiendo de la información en el futuro, los clínicos pueden medir los niveles de forma continua o en pico, o ambos, para control de la anticoagulación.

### **Manejo de la anticoagulación durante los periodos intraparto y posparto**

Los cuidados intraparto son complicados, y el tratamiento tiende a modificarse. En tales situaciones, es útil consultar con las personas expertas en el manejo intraparto de estas pacientes. Las pacientes que requirieron durante el embarazo de heparina terapéutica dosis-ajustadas, incluyendo aquellas con tromboembolismo reciente, y pacientes con válvulas cardiacas mecánicas deben recibir heparina intravenosa durante la labor y el parto para obtener la ventaja de una vida media corta (1/2 hora). Se puede administrar la heparina en el

posparto. La terapia con heparina y warfarina se administran durante los primeros 5-7 días posparto hasta obtener una Tasa Internacional Normalizado (INR) de aproximadamente 2.0 – 3.0.<sup>(94)</sup>

Las pacientes que reciben anticoagulación profiláctica con heparina deben ser instruidas para la aplicación de inyecciones después del parto. Requieren de dosis-ajustadas, la anticoagulación profiláctica para condiciones de alto riesgo debe reanudarse con aplicaciones cada 4-8 hrs. después de un parto no complicado, y la warfarina debe ser administrada a la mañana siguiente. La dosis posparto para pacientes con heparina profiláctica dosis-bajas es muy variable, aunque, todos concuerdan que este periodo es de alto riesgo No existe una guía de estudios que definitivamente se aproxime a estas situaciones.

### **Administración de anestesia regional a pacientes que reciben tratamiento anticoagulante**

El uso de anestesia mayor de conducción (espinal o epidural) en pacientes que reciben profilaxis tromboembólica es controversial.<sup>(95,96)</sup> La anticoagulación intra o postoperatoria después de la anestesia regional es segura; sin embargo, la seguridad de la HBPM, heparina no fraccionada, o la administración de anticoagulantes orales antes del procedimiento es incierto. Debido a la falta de estudios encaminados a la anticoagulación durante el embarazo y al uso de anestesia de

conducción, los datos en su mayoría provienen de pacientes no embarazadas.

La heparina no fraccionada dosis-bajas ( $\leq 5,000$  UI dos veces al día) al parecer, no representó un riesgo significativo para hematoma espinal en 5,000 pacientes no embarazadas quienes la recibieron en combinación con anestesia espinal o epidural.<sup>(97)</sup>

Aunque los extensos estudios clínicos realizados en Europa durante la década pasada sugieren que no existe un incremento en el riesgo en las pacientes que reciben en el peri-operatorio tromboprolifaxis con HBPM, la U.S. Food and Drug Administration reporta casos de hematomas espinales o epidurales en pacientes no embarazadas con el uso de enoxaparina (una heparina de bajo peso molecular).<sup>(98)</sup> La mayoría de los hematomas espinales o epidurales causan lesiones neurológicas, que incluyen parálisis prolongadas o permanentes. Las discrepancias en la incidencia de los hematomas en la literatura Europea vs U.S. puede estar en relación a las dosis elevadas y preferencia en los Estados Unidos por la anestesia epidural continua que por la aplicación espinal única.<sup>(97,99)</sup> En un estudio Británico de mujeres embarazadas, no hubieron hematomas espinales en 43 mujeres que recibieron tromboprolifaxis con HBPM que también recibieron analgesia epidural.<sup>(76)</sup> No obstante, las dosis administradas fueron menores que las que se emplean comúnmente y usualmente administradas una vez al día.

La American Society of Regional Anesthesia ha recomendado que las pacientes que reciben dosis elevadas de HBPM (especialmente enoxaparina, 1mg/kg dos veces al día) no debe aplicárseles bloqueo neuroaxial durante las primeras 24 hrs. después de la última dosis.<sup>(100)</sup> Además, no es recomendable obtener niveles de antifactor Xa antes de la aplicación del bloqueo por que no tiene una predicción adecuada para el riesgo de sangrado.

El bloqueo en pacientes que reciben dosis bajas, una vez al día de HBPM debe realizarse como mínimo 10-12 hrs. después de la última dosis. Las recomendaciones no especifican cuando usar dosis intermedias de 30-40 mg de enoxaparina dos veces al día. No obstante, aplicar la dosis dos veces al día puede mantener los niveles del antifactor Xa entre 0.1 y 0.2 UI/mL 12 hrs. después, por lo que, parece prudente retrasar la anestesia epidural 24 hrs. después de la aplicación. Alternativamente, las pacientes pueden recibir heparina estándar al termino porque un TTPA normal usualmente es suficiente para asegurar la anestesia epidural en pacientes con anticoagulación prolongada con heparina y conteo plaquetario normal.<sup>(30)</sup>

# TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LAS EXTREMIDADES PÉLVICAS: UNA COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE PERO DE IMPACTO EN EL EVENTO PERINATAL

A pesar de los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento, la trombosis venosa profunda sigue siendo una de las causas más significativas de morbilidad y mortalidad obstétricas. Debido a que es un evento poco frecuente, importantes resultados con respecto a la historia natural y el tratamiento siguen sin resolverse. La mayoría de los estudios evalúan los eventos trombóticos asociados al embarazo solo con la aplicación de criterios clínicos para el diagnóstico. El objetivo principal de este trabajo es identificar las repercusiones perinatales asociadas al evento trombótico durante el embarazo, así como la prevalencia de la enfermedad objetivamente diagnosticada, las características demográficas y los principales factores de riesgo.

## PROBLEMA

Identificar las repercusiones perinatales asociadas al evento trombótico durante el embarazo.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar los principales factores de riesgo asociados a la trombosis venosa profunda durante el embarazo y sus principales complicaciones en el evento perinatal así como de su resolución.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de la enfermedad en la población en estudio.
2. Caracterizar demográficamente a la población en estudio.
3. Determinar los principales factores de riesgo asociados a la enfermedad.
4. Determinar su repercusión en el embarazo a través de los siguientes parámetros:
  - Días estancia
  - Complicaciones obstétricas y no obstétricas
  - Determinar los principales métodos de diagnóstico utilizados.
  - Determinar los diferentes esquemas de tratamiento utilizados
  - Determinar tiempo y vías de resolución perinatal.
  - Determinar la condición perinatal.

## VARIABLES CUALITATIVAS

SEXO : Femenino

ESTADO DE SALUD: Embarazadas

NACIONALIDAD : Mexicana

NIVEL SOCIOECONÓMICO: Sin importar

NIVEL DE ESCOLARIDAD: Sin importar

## VARIABLES CUANTITATIVAS

Todas las mujeres embarazadas que desarrollaron trombosis venosa profunda durante los años 1998 – 2004.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo

Clínico

No experimental

Estudio de población

Replicativo

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las mujeres embarazadas, complicadas con trombosis venosa profunda, cuyo diagnóstico se haya confirmado de forma objetiva, independientemente del tiempo y vía de resolución, atendidas en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido del 01 de Enero de 1998 al 31 de Diciembre de 2004.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todas las pacientes embarazadas que no hayan desarrollado trombosis venosa profunda.

Pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda diagnosticada sólo por signos y síntomas clínicos.

Todas las pacientes embarazadas que hayan desarrollado trombosis venosa profunda y cuya resolución no se haya realizado en el Hospital Juárez de México.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se estudiarán las variables numéricas con estadísticas de tendencia central y de dispersión (media, moda, mediana, desviación estándar) y de las variables no numéricas se estudiarán las frecuencias en porcentajes.

Se estudiarán tasas de prevalencia de la enfermedad.

Se realizará una base de datos en Excel.

## RECURSOS FINANCIEROS

NO

ESTIMACIÓN DE POSIBLES INCONVENIENTES A PRESENTARSE DURANTE EL ESTUDIO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS.

NO

REQUIERE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NO

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para lograr los objetivos se realizó una revisión retrospectiva de todos los casos de trombosis venosa profunda diagnosticados durante el embarazo en el Hospital Juárez de México entre el 01 Enero de 1998 y 31 de Diciembre de 2004. El hospital es un gran centro de referencia con una población de pacientes predominantemente de escasos recursos. Solo los casos que cuando menos contaron con un estudio diagnóstico fueron seleccionados como criterios de inclusión, además de ser asistidas en el hospital en el periodo de tiempo arriba mencionado. Todas las pacientes fueron valoradas por un experto vascular periférico.

Las modalidades utilizadas para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda incluyeron el ultrasonido Doppler y la venografía. El ultrasonido Doppler fue la prueba inicial solicitada para confirmar el diagnóstico entre prácticamente todas las pacientes que presentaron signos o síntomas de trombosis venosa profunda.

Todos los expedientes fueron revisados para averiguar las características maternas como la edad, paridad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tiempo durante el embarazo o posparto durante el cual ocurrió la enfermedad, tipo de anticoagulante administrado (tiempo y dosis), miembro pélvico afectado, signos y síntomas de presentación y el tiempo de estancia intra hospitalaria.

El peso materno correspondió al registrado en el momento del diagnóstico ya que la gran mayoría de las pacientes desconocían este parámetro previo al embarazo. El periodo posparto se considero hasta los 42 días de nacimiento del feto o terminación del embarazo. Para el tiempo de estancia intra hospitalaria materna se tomaron en cuenta los periodos de estancia en los reingresos y durante el puerperio.

Los anticoagulantes utilizados fueron la heparina y la enoxaparina. La terapia anticoagulante se inicio una vez que se confirmo el diagnostico. En las paciente en que el estudio Doppler Color no fue posible confirmar el diagnostico pero que presentaron los signos y síntomas característicos de TVP, recibieron tratamiento anticoagulante. La dosis de impregnación de la Heparina fue de 1 000 U / hr. vía intravenosa continua, hasta alcanzar 1.4 a 2.5 veces el valor medio del TTPA para continuar con dosis de mantenimiento promedio de 7,5000 U / SC (subcutánea) cada 12 hrs. Todas las pacientes que recibieron heparina SC, se les practico una biometría hemática en los primeros 7 días de iniciado el tratamiento para descartar la posibilidad de una trombocitopenia inducida.

La dosis de tratamiento con la enoxaparina oscilo entre los 40 y 60 mg SC cada 12 hrs; No fue posible hacer un monitoreo de los niveles del antifactor Xa ya que no se contaron con los recursos para medir los niveles séricos de dicho factor en la institución. Las dosis se ajustaron tomando como parámetro la sintomatología materna de la TVP.

Los factores de riesgos definidos para tromboembolismo fueron: edad mayor de 35 años, multiparidad (> 3 partos), antecedentes personales o familiares

de trombosis venosa o embolismo. Otros factores de riesgo potenciales incluyeron una historia reciente de trauma o cirugía, inmovilización y anticonceptivos orales.

Los síntomas que se registraron fueron los siguientes: dolor en la pierna afectada, tumefacción, calor local y cambios de coloración de la piel. El signo de Homans se considero positivo cuando apareció el dolor localizado en la pantorrilla o en el tendón de Aquiles, provocado por la flexión dorsal del pie hallándose la pierna en extensión, este signo es el que con mayor frecuencia se registro en las pacientes.

Se hizo una revisión retrospectiva de la condición perinatal registrando el peso, talla, apgar a los 5 min., y las malformaciones asociadas.

Se estudiaron las variables numéricas con estadísticas de tendencia central y de dispersión (media, moda, mediana, desviación estándar) y de las variables no numéricas las frecuencias en porcentajes. El banco de datos se organizo en el programa de Excel.

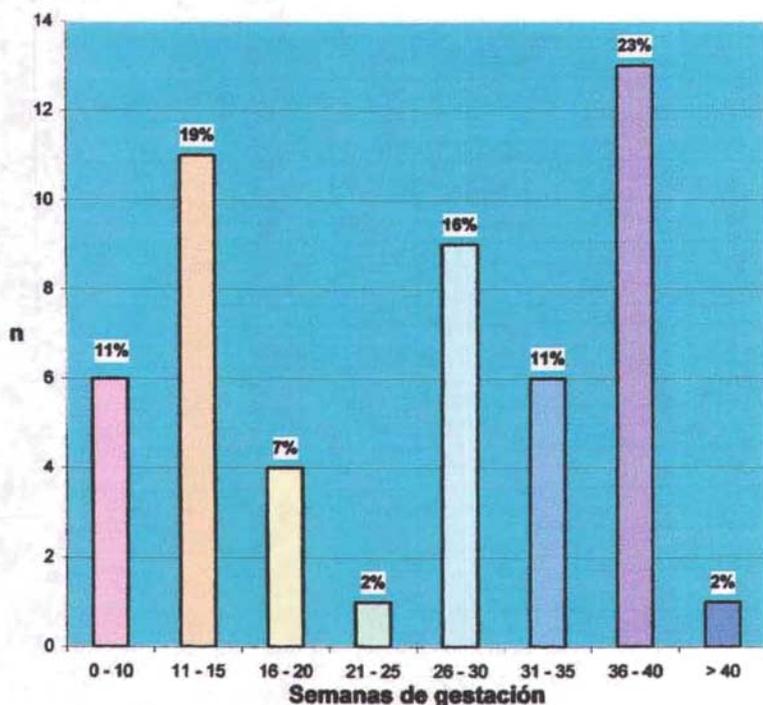
## RESULTADOS

Durante el periodo de 7 años (1998 – 2004) de estudio retrospectivo, se registraron un total de 27,374 nacimientos en el Hospital Juárez de México, de los cuales 18,068 (66%) fueron por vía vaginal y 9,306 (34%) por operación cesárea. En dicho periodo se diagnosticaron objetivamente 57 embarazos complicados con tromboembolismo venoso profundo, para una incidencia de uno por cada 480 (0.2%) nacimientos.

El 89 % (51 de 57 ) de los eventos de TVP se presentaron durante el periodo anteparto y el 11% (6) restante, durante el posparto. El 67% de los embarazos se resolvieron por vía vaginal, 28% por operación cesárea y el 5% complicado con aborto.

De los casos de trombosis venosa profunda anteparto, el 41% (21) se diagnosticaron en la primera mitad del embarazo, mientras que el 59% (30) se registraron después de la semana 20, con una media gestacional de 24.6 semanas ( grafica 1). El miembro pélvico más afectado fue el izquierdo con un total de 34 de 51 casos ( 67%); 14 correspondieron al miembro pélvico derecho (27%) y 3 más de forma bilateral (6%).

Grafica 1: Edad gestacional estimada al momento del diagnostico de la trombosis venosa profunda anteparto.



De los 6 (11%) eventos de TVP registrados durante el período puerperal, la mitad se asocio a los nacimientos por parto vaginal y la otra mitad a la operación cesárea, las indicaciones para la interrupción quirúrgica en dos de los casos fue la preeclampsia severa y la tercera por embarazo gemelar. Ningún caso fue registrado después de legrado uterino secundario a aborto.

En relación a los factores de riesgo de las pacientes en estudio (cuadro 1), ninguna de ellas tenía antecedentes personales ni heredo familiares de tromboembolia venosa profunda, así como los antecedentes de trauma reciente, cirugía e inmovilización. El 21% había utilizado los anticonceptivos orales por un tiempo promedio de 3.6 años.

Cuadro 1. Factores de riesgo asociados a TVP

FACTORES DE RIESGO	N (%)	Tiempo (meses)	Rango
Antecedente de trombosis venosa profunda	0		
Anticonceptivos orales	12 (21.0)	43.5	6 – 132
Trauma reciente	0		
Cirugía reciente	0		
Inmovilización	0		
Historia familiar de tromboembolismo	0		
Edad mayor de 35 años	11 (19.3)		
Paridad mayor de 3	8 (14)		

La edad promedio de las pacientes correspondió a 27.2 años (cuadro 2); el 19.3 % eran mayores de 35 años de edad. El grupo mas afectado se encontró entre los 15 y 25 años de edad, con un total de 27 casos que corresponden al 47.3%. El 44% de los eventos de TVP se presentaron en las nulíparas, mientras que, la menor incidencia fue para las múltiparas con el 14%.

**Cuadro 2. Características demográficas de los 57 casos estudiados.**

CARACTERÍSTICAS	VALORES		
	n	%	INTERVALO
Edad	27.2		(16 – 43)
Gestas	2.7		(1 – 10)
Embarazo gemelar	3	5	
Paridad			
Para 0	25	44	
Para 1	14	25	
Para 2	10	17	
Para $\geq 3$	8	14	
Talla	1.6		(1.43 – 1.78)
Peso	65.5		(49.5 – 90)
IMC	26.6		(19.6 – 39.1)

Del total de casos de TVP anteparto (51) divididos por grupos de edad gestacional, se observó que el 41% de estos, se diagnosticaron en menores de 21 semanas de gestación (cuadro 3) y el índice de masa corporal (IMC) correspondió al rango de sobrepeso en el 45% de los casos y en la categoría de obesidad se encontró el 14%. El 5% de las pacientes con TVP cursaron con embarazo gemelar y 5% más con preeclampsia.

**Cuadro 3. Índice de masa corporal por grupos de edad gestacional de TVP anteparto (51 casos).**

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	n (%)	IMC n (%)	
		26 A 30	>30
<21	21 (41)	9 (43)	3 (14)
22 A 28	7 (14)	3 (43)	1 (14)
29 A 34	8 (16)	2 (25)	1 (12)
≥35	15 (29)	9 (60)	2 (13)

El síntoma motivo de la consulta e internamiento por el servicio de urgencias del 100% de las pacientes fue el dolor en el miembro pélvico afectado (cuadro 4), este síntoma se acompañó de la tumefacción en el 92.9%, y de aumento de temperatura local en el 36.8% de los casos.

El signo de Homans se encontró en el 91.2 % de los casos y estuvo asociado al dolor en el 89.4%. El 98.2% de las pacientes tenían un estudio ultrasonográfico Doppler vascular, este, corroboró el diagnóstico de TVP en el 84% de los casos (47 de 56). Los 9 restantes (16%) en los que el ultrasonido no fue diagnóstico, se les consideró complicadas con TVP ya que el 100% presentaron dolor, aumento de volumen y temperatura local así como al menos un signo positivo. En solo un caso se realizó el estudio de la flebografía indicada a las 16 SDG.

**Cuadro 4. Signos y síntomas de los 57 casos estudiados.**

CONDICIÓN	SÍNTOMAS	n (%)	SIGNOS	n (%)
TVP N = 57	Dolor	57 (100)	Homans	52 (91.2)
	Tumefacción	53 (92.9)	Otros	8 (8.8)
	Sensibilidad	31 (54.4)		
	Calor	21 (36.8)		
	Coloración	16 (28.0)		

En el 28% de las pacientes, la vía de resolución del embarazo correspondió a la operación cesárea (cuadro 5), cuyas indicaciones se presentan en el cuadro 4. El 56% (9 de 16) requirieron bloqueo peridural (BPD) y el 44% restante de anestesia general endovenosa (AGEV). El 69% utilizaron heparina no fraccionada y el 31% heparina de bajo peso molecular. No se registraron complicaciones (punción advertida y/o hematomas) asociadas a la anestesia.

**Cuadro 5. Indicaciones de la operación cesárea y tipo de anestesia utilizada.**

INDICACIÓN	n (%)	ANESTESIA	
		BPD	AGEV
DCP	5 (32)	4	1
Preeclampsia	3 (19)	1	2
Gemelar	3 (19)	3	0
Pélvico	2 (12)	0	2
Dehiscencia de la histerorrafia	2 (12)	1	1
Prematurez	1 (6)	0	1

El tiempo de estancia intra hospitalaria de las mujeres embarazadas por grupos de edad a partir del momento en que se diagnostica la TVP y tomando en cuenta los reingresos así como el tiempo después de resuelto el embarazo, se observó que a menor edad gestacional en la presentación de la enfermedad estudiada, los días de estancia se incrementaron. En el grupo de edad de menor de 21 semanas de gestación se registraron los mayores días de estancia ( 405) con un promedio de 19 días, con una disminución de los días de estancia inversamente proporcional a mayor edad gestacional al momento de la presentación de la TVP (cuadro 6).

**Cuadro 6. Días de estancia intra hospitalaria materna por grupos de edad gestacional de los 51 casos de TVP anteparto.**

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	n (%)	DIAS ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA		
		n	PROMEDIO	INTERVALO
<21	21 (41)	405	19	10 – 25
22 A 28	7 (14)	104	15	8 – 15
29 A 34	8 (16)	91	11	8 – 15
≥35	15 (29)	140	9	9

Como se observa en el cuadro 7, el 78% (40 de 51) de los eventos de TVP anteparto recibieron tratamiento con heparina subcutánea, el 22% con enoxaparina. Las complicaciones materno – fetales (cuadro 8) se presentaron con mayor frecuencia (81%) en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento desde antes de la semana 21 del embarazo; el 94% del total estuvieron asociadas al tratamiento con heparina y el 6% a la enoxaparina. De las complicaciones maternas, 4 (100%) se presentaron en el grupo de menos de 21 semanas de gestación, que recibieron tratamiento con heparina durante un promedio de 22 semanas. Estas complicaciones en 3 de los casos correspondieron a abortos del segundo trimestre y la cuarta fue un hematoma vaginal posparto.

**Cuadro 7. Tratamiento anticoagulante con heparina y enoxaparina por grupos de edad gestacional y periodo de tiempo de uso hasta el nacimiento.**

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	n (%)	TRATAMIENTO			
		HEPARINA n (%)	INTERVALO (PROMEDIO) SEMANAS	ENOXAPARINA n (%)	INTERVALO (PROMEDIO) SEMANAS
<21	21 (41)	16 (76)	9.4 – 31 (22)	5 (24)	3 – 29.6 (23)
22 A 28	7 (14)	5 (71)	9 – 14 (12.2)	2 (28)	13 (13)
29 A 34	8 (16)	8 (100)	4 – 9 (5.6)	0	0
≥35	15 (29)	11 (73)	1 – 4 (1.5)	4 (27)	1 – 2 (1.5)

**Cuadro 8. Complicaciones materno – fetales asociados al tratamiento anticoagulante por grupos de edad gestacional de 51 casos de TVP anteparto.**

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	n (%)	COMPLICACIONES			
		MATERNAS		FETALES	
		HEPARINA	ENOXAPARINA	HEPARINA	ENOXAPARINA
<21	21 (41)	4 (abortos 3, hematoma vaginal 1)	0	8 (óbitos 4, ictericia 2, cefalohematoma 2)	1 (ictericia)
22 A 28	7 (14)	0	0	0	0
29 A 34	8 (16)	0	0	1 (cefalohematoma)	0
≥35	15 (29)	0	0	2 (ictericia)	0

Con respecto a las complicaciones fetales 9 de 12 (75%) se presentaron en el grupo de edad gestacional que recibió tratamiento anticoagulante desde antes de la semana 21 de gestación.

El 92% (11 de 12) de las complicaciones fetales estuvo asociado a la heparina y el 8% (1 de 12) a la enoxaparina. El 42% (5 de 12) correspondió al síndrome de ictericia (heparina 4 vs 1 enoxaparina); el 4 (33%) fueron productos óbitos (100% asociados a la heparina); y un 25% correspondió a cefalohematoma (100% asociado a la heparina). Los días promedio de estancia de los recién nacidos afectados fue de 6. No se observaron malformaciones en ninguno de los recién nacidos que recibieron tratamiento con heparina y/o enoxaparina.

## ANÁLISIS

La trombosis venosa profunda que complica el embarazo es un evento raro, sin embargo, su incidencia es variable en los estudios diversos, depende de la objetividad con que se le diagnostique, así como de las características poblacionales en estudio. Nuestra incidencia es de 2 a 3 veces mayor que lo reportado en otros trabajos.<sup>(3,28)</sup>

Nuestros hallazgos coinciden con la literatura confirmando que el periodo anteparto ocupa el mayor porcentaje de presentación de la TVP, aunque el grupo de edad gestacional más afectado fue el de menor de 22 semanas, su presentación puede ocurrir en cualquiera de los trimestres así como en el periodo puerperal. Los factores de riesgos clásicos para la TVP se registraron para el 54.3 % de los casos, sin embargo, el 45.7% de la población estudiada no tuvo factor de riesgo alguno; El IMC en rangos de sobrepeso y obesidad fue mayor en el grupo gestacional > 35 semanas, este hallazgo quizá deba su explicación a la ganancia de peso directamente proporcional a las semanas de gestación, por lo que este parámetro debe corresponder al IMC previo al embarazo. Los factores de riesgo son poco predecibles para la enfermedad, esto obliga al clínico a la búsqueda intencionada del diagnóstico ante la presencia de los signos y síntomas asociados a la TVP sin importar la presencia o no de estos factores.

La vía de interrupción del embarazo en 16 (28%) casos fue por operación cesárea; el 18% de ellas desarrollaron TVP en el posparto, de estas, 66% habían desarrollado preeclampsia y el 34% curso con embarazo gemelar. Al comparar los eventos asociados a la operación cesárea con los casos que se

presentaron después de parto vaginal (18% vs 8%) durante el puerperio, observamos que la operación cesárea asociado con otro factor de riesgo, incremento de 2 a 3 veces más los riesgos de desarrollar TVP.

Las complicaciones materno – fetales asociados al tratamiento anticoagulante dependieron fundamentalmente de 2 factores : 1.- Tiempo de administración y 2.- Tipo de anticoagulante. El 100% de las complicaciones maternas se presentaron en el grupo que recibió tratamiento con heparina por un lapso de tiempo promedio de 22 semanas. De las complicaciones fetales, la de mayor impacto perinatal fue la presencia de 4 (33.3%) óbitos, el 100% fueron diagnosticados antes de la semana 22 de gestación y recibieron tratamiento con heparina durante 21 semanas en promedio. Dos de los productos óbitos (50%) correspondían a 34 semanas, uno a la semana 36 y otro a las 30 semanas de gestación.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de la TVP que complica el embarazo depende de la objetividad de su diagnóstico y de las características de la población en estudio. El diagnóstico requiere de una búsqueda intencionada del clínico en todas las mujeres embarazadas, independientemente del trimestre en el que se encuentren con la finalidad de instaurar un tratamiento temprano y oportuno.

Desde el punto de vista demográfico, prácticamente en la mitad de los casos de TVP no existen factores de riesgo identificables.

La ecografía Doppler es el método no invasivo de elección para el diagnóstico de TVP durante el embarazo y cuando exista una indicación clínica, se debe de recurrir a los métodos invasivos (flebografía) sin vacilaciones.

La vía de resolución de los embarazos complicados con TVP obedece a las condiciones obstétricas. La operación cesárea aunada a otro factor de riesgo (preeclampsia, trabajo de parto prolongado) aumenta la incidencia de la TVP durante el periodo puerperal.

La anticoagulación crónica implica riesgos particularmente para el feto (en especial la muerte fetal in útero por heparina), mientras que la recompensa materna por el tratamiento exitoso de la enfermedad tromboembólica es grande.

Las repercusiones perinatales son al parecer, menores con el uso de la enoxaparina que con la heparina (abortos y óbitos). Aunque la evaluación de las deficiencias de la proteína S, proteína C y la antitrombina III, así como de la presencia de resistencia a la proteína C activada y anticuerpos antifosfolípidos, no se realizaron en este estudio, hace falta un trabajo de investigación prospectivo y randomizado con la finalidad de confirmar la asociación de las pérdidas fetales con el uso de la heparina y la seguridad de la enoxaparina con sustentos estadísticamente significativos en grupos de mujeres embarazadas con TVP y antecedentes de pérdidas fetales pero sin deficiencias de las proteínas arriba señaladas.

## ENCUESTA DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

No EXPEDIENTE

EDAD: PESO: TALLA: IMC:

G P A C

MPF: HORMONALES TIEMPO DE USO

ANTECEDENTE DE TROMBOFILIA HEREDITARIA: SI NO

HISTORIA PREVIA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA: SI NO

VÁLVULA CARDIACA MECÁNICA: SI NO

FIBRILACIÓN ATRIAL:

TRAUMA: SI (TIEMPO Y SITIO ANATÓMICO) NO

INMOVILIZACIÓN PROLONGADA: SI (TIEMPO Y MOTIVO) NO

CIRUGÍA MAYOR: SI (TIEMPO Y SITIO ANATÓMICO) NO

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO:

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO:

ESTADO DEL EMBARAZO AL INGRESO:

SIGNOS Y SÍNTOMAS AL INGRESO: SI NO

DOLOR	TUMEFACCIÓN	SENSIBILIDAD	
CALOR	CAMBIOS DE COLORACIÓN		
HOMANS	OLOW	PRATT	LOWENBERG

ESTUDIO CONFIRMATORIO:

ECOGRAFÍA	PLETISMOGRAFÍA
VENOGRAFÍA	TOMOGRAFÍA

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

HEPARINA

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

WARFARINA

EDAD DEL EMBARAZO AL MOMENTO DEL NACIMIENTO:

VÍAS DE RESOLUCIÓN: ABORTO TRIMESTRE

PARTO: EUTÓICO DISTÓICO

CESÁREA INDICACIÓN

SANGRADO CALCULADO:

ANALGESIA OBSTÉTRICA: SI NO

ESPINAL

EPIDURAL

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA ANALGESIA OBSTÉTRICA: SI NO

PUNCIÓN ADVERTIDA DE DURAMADRE

HEMATOMAS

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y NO OBSTÉTRICAS: SI NO

TRANSPARTO

PERI-OPERATORIAS

PERIODO PUERPERAL

INMEDIATO

MEDIATO

TARDÍO

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

CONDICIÓN PERINATAL:

PESO

TALLA

APGAR

SILVERMAN

MALFORMACIONES ASOCIADAS

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

DÍAS DE ESTANCIA

ESTADO DE SALUD AL EGRESO

DÍAS DE ESTANCIA DE LA MADRE:

ESTADO DE SALUD AL EGRESO:

TRATAMIENTO DURANTE EL PUERPERIO:

NO FARMACOLÓGICO

FARMACOLÓGICO

DOSIS

REINGRESOS:

SI

NO

MOTIVO

## BIBLIOGRAFÍA

1. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC, Maternal mortality in the United States, 1979-1986 *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1055-60
2. Rutherford SE, Phelan JP. Thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 1986; 13: 719-3
3. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 730-734
4. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-599
5. Toglia MR, Weg JG, Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108-114
6. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 1128-36
7. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56,031 women. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21:327-31.
8. Vinatier D, Theeten G, Jude B, Carre A et Monnier J.C. – Accidents tromboemboliques et gravidopuerperalites. – *Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris – France), Gynecologie/Obstetrique*, 1996 5044 – F - 10: 16
9. Stirrup CA, Lucas DN, Cox ML, Rucklidge M. Maternal anti-factor Xa activity following subcutaneous unfractionated heparin after cesarean section. *Anaesthesia* 2001;56:855-58.

10. Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1990;14:103-18.
11. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 345-69
12. Villasanta U. Thromboembolic disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 142-60.
13. Girolami A. Low molecular weight heparins in clinical practice; unsolved or partially solved problems. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998;68:69-75.
14. Bithell T. The physiology of primary hemostasis. En: Lee R, Bithell T, et al (eds). *Wintrobe's clinical hematology*. Filadelfia: Lea and Febiger, 1993: 540-565.
15. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy. hyperdestrution in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 238-40.
16. Fletcher AP, Alkjaersig NK, Burstein R. The Influence of pregnancy upon blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme function. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 743-51
17. Bonnar J, Daly L, Sheppard BL. Changes in the fibrinolytic system during pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 221-29.
18. Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T, Bergqvist A, Hedner U. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:90-4.
19. Bergqvist D, Hedner U, Pregnancy and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 443-8.

20. Hellgren M, Nygard EB. Long-term therapy with subcutaneous heparin during pregnancy. *Ginecol Obstet Invest* 1982; 13: 76-89.
21. Gherman RB, Goodwin TM, Leung MD, Byrne JD. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94: 730-34.
22. Goodrich SM, Wood JE. Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy of during oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:740-4.
23. de Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:95-100.
24. Ginsberg JS, Brill – Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Buller HR. Venous thrombosis during pregnancy: Leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67: 519-20.
25. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep venous thrombosis during pregnancy. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 443-8.
26. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression: Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Br Med J* 1967;2:14-19.
27. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: A population study. *Obstetrics & Gynecology* 1999;94:595-99.
28. Weiss MD, Bernstein MD. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1073-75.

29. Badaracco MA, Vessey MP. Recurrence of venous thromboembolic disease and use of oral contraceptives. *Br Med J* 1974;1:215-17.
30. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) practice bulletin. Thromboembolism in Pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 75: 203-12.
31. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1324-28.
32. Dizon – Towson DS, Nelson ML, Jang H, Varner MW, Ward K. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:883-86.
33. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;72:352-58.
34. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, van der Meer J. The incidence of venous thromboembolism in family members of patient with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:15-20.
35. Kligman I, Noyes N, Benadiva CA, Rosenwaks Z. Massive deep vein thrombosis in a patient with antithrombin III deficiency undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;63:673-6.
36. Bertault D, Mandelbrot L, Tchobroutsky C, Sultan Y. Unfavorable pregnancy outcome associated with congenital protein C deficiency. Case reports. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:934-6.

37. Sierra N, Quesnel C. Coagulopatías y embarazo. *Revista de Perinatología* 1997;12:1-7.
38. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies: proposed mechanism of action. *Am J Reprod-Immunol* 1992;28:211-15.
39. Lockshin MD: Antiphospholipid antibody. *JAMA* 1997;277:1549
40. Pattidson NS, LW Chamley, EJ Mckay, GC Liggins, WS Butter: Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909
41. Birdsall M, N Pattison, S Chamley: Antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992;32:328.
42. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *The Lancet* 1999;353:1348-1353
43. Conard J, Horellou MH, Van Dredan P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C o protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319-320.
44. Miletich JP. Thrombophilia as a multigenic disorder. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(suppl 1):13-20.
45. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni p, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125:955-960.
46. Florell SR, Rodgers GM. Inherited thrombotic disorders: an update. *Am J Hematol* 1997;54:53-60.

47. Branch DW, Silver MR, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-620.
48. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-257.
49. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997;97:551-554.
50. Dizon-Towson D, Meline L, Nelson ML, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage or placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:402-405.
51. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
52. Faught W, Garner P, Jones C, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147-150.
53. Lefkowitz JB, Clarke SH, Barbour LA. Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:657-660.
54. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* 1997;34:188-204.
55. Rao AK, Kaplan R, Sheth S. Inherited thrombophilic states. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(suppl 1):3-12.

56. Reiter W, Ehrensberger H, Steinbrückner B, Keller F. Parameters of haemostasis during acute venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:596-601.
57. O'Donnel TF, Abbott WM, Athanasoulis CA. Diagnosis of deep veinous trombosis in the outpatient by veinografia. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:69-74.
58. Burrow G. Complicaciones médicas durante el embarazo. México. 1998 panamericana:83-95.
59. Arias F. Guía practica para embarazo y el parto de alto riesgo. España. 1994 Mosby:263-265.
60. Douketis JD, Ginsberg JS. Diagnostic problems with venous thromboembolic disease in pregnancy. *Haemostasis* 1995;74:596-601.
61. Stiller RJ, Leon Tomaschoff S, Cuteri J, et al. Postpartum pulmonary embolus as an unusual cause of cortical blindness. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:50.
62. Stein LB, Robert RI, Marx J, et al. Transient cortical blindness following an acute hypotensive event in the postpartum period. *N Y State J Med* 1989;89:696.
63. Girz BA, heiselman DE. Fatal intrapartum pulmonary embolus during tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:145.
64. Ginsberg JS, Hirsch J, Rainbow AJ, et al. Risk to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haematol* 1989;61:189.
65. Wagner IF, Lester RG, Saldena L. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiation: a guide to medical management. Philadelphia: JB Lippincott, 1985:69.

66. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1869-1873.
67. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:862-869.
68. Dahlman TC, Sjöberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1315-1320.
69. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265-1270.
70. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patient treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-1335.
71. Kelton JG. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999;36(suppl 1):17-21.
72. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S-510S.
73. Bergqvist D. Low molecular weight heparins. *J Intern Med* 1996;240:63-72.
74. Forestier F, Solé Y, Aiach M, Alhenc Gélis M, Daffos F. Absence of transplacental fragming (Kabi) during second and third trimesters of pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;67:180-181.

75. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. Low molecular weight heparin novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:55-56.
76. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1062-1068.
77. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996;87:380-383.
78. Rasmussen C, Wadt B, Jacobsen B. Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47:121-125.
79. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *BMJ* 1977;1(6076):1564-1565.
80. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196.
81. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-140.
82. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-1188.
83. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114:524S-530S.

84. Barbour LA, Pickard J. Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995;86:621-633.
85. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374-380.
86. Colvin BT, Barrowcliffe TW. The British Society for Haematology Guidelines on the use and monitoring of heparin 1992: second revision. BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1993;46:97-103.
87. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task. Guidelines on the prevention, investigation of management of thrombosis associated with pregnancy. *J Clin Pathol* 1993;46:489-496.
88. Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates – are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995;73:340-348.
89. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:499-521.
90. Weitz JI. Drug therapy: low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
91. Bates SM, Ginsberg JS. Thrombosis in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 1997;4:335-343.
92. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335(24):1816-1828.
93. Ramin SM, Ramin KD, Gilstrap LC. Anticoagulants and thrombolytics during pregnancy. *Semin Perinatol* 1997;21:149-153.

94. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Marris TA, Samama M, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-578S.
95. Haljamäe H. Thromboprophylaxis, coagulation disorders, and regional anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1996;40:1024-1040.
96. Hynson JM, Katz JA, Bueff HU. Epidural Hematoma associated with enoxaparin. *Anesth Analg* 1996;82:1072-1075.
97. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(6 suppl 2):164-177.
98. U.S. Department of Health and Human Services. FDA Public Health Advisory, Subject: reports of epidural or spinal hematomas with the concurrent use of low molecular weight heparin and spinal/epidural anesthesia or spinal puncture. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration, December 1997.
99. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(6 suppl 2):178-182.
100. American Society of Regional Anesthesia (ASRA). Recommendations for neuraxial anesthesia and anticoagulation. Richmond, VA: ASRA, 1998.