

Simposio sobre Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Situaciones Clínicas Especiales

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica durante la gestación y en pediatría

I. Zuazu-Jausoro, E. Pérez-Ceballos,
M.J. Candela-García, M.L. Lozano

Aunque en la década de los años noventa hemos asistido a una importante mejoría en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), especialmente debido a la incorporación de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), el manejo de la ETV durante la gestación y la edad pediátrica resulta más delicado.

Gestación

Las mujeres gestantes tienen un riesgo seis veces mayor que las no gestantes de padecer complicaciones de índole trombótica, aunque la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en el embarazo es baja (0,05-1,8%). La edad, la cesárea, la cesárea de urgencia, el sobrepeso mayor de 80 kg, la existencia de antecedentes personales o familiares de trombosis y un estado de trombofilia primaria o adquirida constituyen factores que aumentan el riesgo trombótico.

La gestación constituye un buen modelo para comprender la patogenia de la

TVP, representada por la célebre tríada de Virchow:

- *Estado de hipercoagulabilidad*, que viene dado por la elevación de distintos factores de la coagulación (V, von Willebrand, VIII, fibrinógeno, resistencia a la proteína C activada), por la disminución de inhibidores fisiológicos de la hemostasia (disminución de los niveles de proteína S al 50% del valor basal) y por la inhibición de los mecanismos naturales de la fibrinólisis (elevación de los inhibidores del plasminógeno tipo I y II que se libera en la placenta).
- *Estasis venoso*, debido a la dilatación venosa producida por los importantes cambios hormonales y el progresivo crecimiento uterino, que dificulta el retorno venoso.
- *Daño endotelial en los vasos pélvicos*, que se hace patente tanto con el parto por vía vaginal como por cesárea.

Con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad de la ETV asociada a la gestación debe hacerse énfasis en realizar un

Unidad de Oncohematología. Hospital Universitario José M. Morales Meseguer. Murcia, España

Correspondencia:
Dra. Isabel Zuazu Jausoro.
Unidad de Oncohematología. Hospital Universitario José M. Morales Meseguer.
Avda. Marqués de los Vélez,
s/n. E-30008 Murcia.

© 2003, ANGIOLOGÍA

diagnóstico rápido y tener en cuenta que las técnicas diagnósticas no invasivas de la ETV no siempre son fáciles de evaluar por la dilatación venosa que el propio crecimiento uterino produce en los vasos iliacos; además, algunas técnicas –como las que utilizan contrastes– pueden ser leves para el feto.

Tratamiento antitrombótico durante la gestación

El tratamiento ideal a emplear en la gestación es aquel que presenta un buen perfil en cuanto a la profilaxis y tratamiento de la ETV, y que carece de toxicidad tanto en la madre como en el feto. Existen dos posibles complicaciones para el feto en el contexto de la terapéutica antitrombótica: malformaciones y sangrado. La heparina no fraccionada (HNF) y las HBPM no atraviesan la barrera placentaria, por lo que son seguras para el feto, aunque pueden producir un sangrado en la unión uteroplacentaria. Este hecho es el más destacable respecto a los anticoagulantes orales (AO), ya que éstos pueden producir embriopatía, hipoplasia de los huesos nasales o alteraciones epifisarias cuando se administran durante el primer trimestre, o bien alteraciones del sistema nervioso central relacionadas con hemorragias en cualquier trimestre del embarazo. Es probable que los AO sean seguros durante las seis primeras semanas de la gestación, pero desde la sexta a la decimosegunda semana existe posibilidad de que produzcan una embriopatía. Además, los AO producen un efecto anticoagulante en el feto, hecho que, junto con la inmadurez hemostática propia del recién nacido y el traumatismo del parto, condiciona

un riesgo muy elevado de sangrado para el niño en el momento del parto. Las terapias mencionadas permiten la lactancia materna.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas con el tratamiento con HNF durante la gestación es del 2%, porcentaje similar al de mujeres no gestantes y bastante similar al observado con las HBPM. El tratamiento con HBPM durante la gestación tiene algunas ventajas respecto a la HNF en la madre, dado que causan menos trombocitopenia y producen menos osteoporosis.

El tratamiento de la enfermedad tromboembólica en la fase aguda se puede realizar con HNF o con HBPM en dosis totales. Durante el embarazo, la monitorización con el APTT del efecto de la HNF no es del todo fiable porque los niveles elevados de factor VIII y de fibrinógeno disminuyen esta respuesta, a pesar de existir niveles de heparinemia correctos. Por ello, cuando se precisan dosis superiores a 40.000 UI/día se aconsejan dos alternativas: monitorizar la actividad anti-Xa a las 6 h de la administración de la heparina, aconsejando obtener niveles de anti-Xa de 0,3-0,7 U/mL, o pasar a HBPM ajustadas al peso. En el caso de utilizar HBPM no resulta necesaria la monitorización de la actividad anti-Xa, salvo en pacientes con peso superior a 90 kg o inferior a 50 kg, o cuando existe una insuficiencia renal asociada. En la tabla I se reflejan las dosis de las distintas HBPM en la fase aguda de la trombosis, así como las dosis de profilaxis. Se aconseja continuar con anticoagulación oral (INR 2-3) posparto como mínimo de 4 a 6 semanas. Si la TVP ha

sido muy cercana al parto, los AO deben mantenerse tres meses. Los filtros de cava están indicados en el caso de que exista contraindicación a los anticoagulantes o se presente una hemorragia durante el tratamiento.

Manejo periparto

En caso de tratamiento con HBPM se aconseja un intervalo de 10-12 h desde la última dosis, si se trata de dosis profilácticas, para la realización de anestesia epidural para el parto, y reiniciar el tratamiento al cabo de 6-8 h de haber retirado el catéter. En caso de que la paciente reciba dosis totales de HBPM se aconseja suspender el tratamiento 24 h antes del parto, dado que el aclaramiento de la HBPM disminuye en el momento próximo al parto y persiste actividad anti-Xa (0,27 UI/mL) a las 24 h de haber suspendido el tratamiento.

En aquellas situaciones en las que el riesgo de retrombosis es francamente elevado, como TVP cuatro semanas anteriores al parto, se aconseja pasar a HNF, 24-48 h previamente al parto, en infusión continua. Se debe suspender la HNF endovenosa 4-6 h antes del parto y realizar controles de APTT para valorar la eliminación de la heparina, y si fuera necesario, administrar sulfato de protamina (SP) para su total neutralización.

En caso de que el parto se presente de forma imprevista o se precise cesárea de urgencia en pacientes que reciben dosis totales de HBPM, se aconseja administrar SP a infundir en 15 min, si la HBPM se administró en las últimas 12 h, teniendo en cuenta que 1 mg de SP neutraliza 100 UI anti-Xa.

Tabla I. Dosis de HBPM durante la gestación.

	Fase aguda	Profilaxis
Dalteparina	200 UI anti-Xa/kg	5.000 UI anti-Xa
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	40 mg
	1,5 mg/kg	
Tinzaparina	175 UI anti-Xa/kg	4.500 UI anti-Xa
Nardroparina	86 UI anti-Xa/kg/12 h	7.500 UI anti-Xa
Reviparina	175 UI anti-Xa/kg	4.200 UI anti-Xa

Tabla II. Pacientes que pueden precisar profilaxis o tratamiento con HBPM en la gestación

Pacientes previamente anticoaguladas al embarazo: prótesis valvulares, trombosis de repetición
Tromboembolismo venoso durante la gestación
Trombosis arteriales o venosas cerebrales durante la gestación
Profilaxis primaria de ETV en portadoras asintomáticas de alteraciones trombofilicas
Profilaxis secundaria en mujeres con historia de ETV previa con trombofilia de base o no
Profilaxis de pacientes con historia de complicaciones obstétricas: pérdidas fetales de repetición, preeclampsia, muerte intrauterina, retraso de crecimiento intrauterino
Cirugía durante la gestación y parto con cesárea

Profilaxis de enfermedad tromboembólica en el embarazo

Son numerosas las situaciones clínicas que en el momento de la gestación pueden requerir tratamiento o profilaxis de enfermedad tromboembólica (Tabla II). La gestación es un factor de riesgo trombótico independiente para el desarrollo de ETV y, evidentemente, este riesgo se incrementa en una base trombofílica, here-

Tabla III. Trombofilia, gestación y riesgo de trombosis.

	IPG	PPT	RTG	RTPP
Déficit AT-III	0,02-0,17%	1,0%	50%	
Déficit proteína C	0,14-0,5%	3,2%	3-10%	7-19%
Déficit proteína S	0,14-0,5%	3,2%	0-6%	7-22%
Factor VL	3-7%	20-30%	1:500	
P20210	2-5%	25%	1:200	
P20210 y factor VL			4,6:100	

IPG: incidencia en la población general. PPT: prevalencia en pacientes con trombosis. RTG: riesgo de trombosis en la gestación. RTPP: riesgo de trombosis en el posparto. Factor VL: factor V de Leiden. P20210: polimorfismo G20210A de la protrombina.

datoria o adquirida, aunque es evidente que no todas las portadoras de una alteración trombofílica desarrollarán una trombosis en el curso de la gestación, y que el riesgo trombótico varía según la alteración subyacente (Tabla III). En la profilaxis primaria debe tenerse en cuenta que entre las pacientes de mayor riesgo trombótico se encuentran pacientes con déficit de antitrombina III, portadoras de más de una alteración trombofílica, mujeres homocigotas para el factor V de Leiden o para el polimorfismo G20210A de la protrombina, y pacientes con síndrome antifosfolípido. Todas las pacientes candidatas a una posible profilaxis primaria deben recibir obligatoriamente profilaxis en caso de cesárea. Por otro lado, deben considerarse aquellas situaciones médicas –asociadas o no a las alteraciones arriba indicadas– que se asocian a mayor riesgo tromboembólico, como son el reposo, peso superior a 80 kg, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome nefrótico,

que deben ayudar a perfilar el riesgo trombótico y definir la dosis idónea para cada paciente en que exista una buena movilización. Está claro que el manejo correcto de este tipo de pacientes exige una colaboración interdisciplinaria para conseguir una buena evolución del embarazo.

En cuanto a la profilaxis secundaria se aconseja realizar, como es lógico, un estrecho seguimiento clínico de las pacientes con antecedentes de ETV en embarazos previos. La profilaxis no se indica rutinariamente si no se asocia a trombofilia porque el riesgo de retrombosis preparto según la serie del grupo de Brill-Edwards es de un 2,4%. Estas pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante posparto. Las pacientes con antecedentes de ETV y trombofilia probablemente deberían recibir profilaxis durante el embarazo y el puerperio.

Actualmente se recomienda la utilización de HBPM o HNF con aspirina en la prevención de complicaciones obstétricas, aunque queda por delimitar la dosis óptima de cada HBPM, y las mujeres con mutaciones en MTHFR deben recibir aporte de ácido fólico.

Pediatría

La presentación de ETV en niños se ha considerado mucho menos frecuente que en adultos, debido en gran parte a ciertos mecanismos protectores del sistema hemostático durante esta fase de la vida. Sin embargo, en las últimas décadas, la aparición de nuevos tratamientos potencialmente curativos para enfermedades previamente mortales (cardiopatías con-

génitas, neoplasias, nacimientos prematuros), que conllevan una mayor utilización de catéteres centrales, ha ocasionado un incremento de la incidencia de la ETV. Dentro de la edad pediátrica, el período neonatal se considera el de mayor riesgo trombótico, posiblemente debido a las bajas concentraciones de los inhibidores fisiológicos de la coagulación y a una menor capacidad fibrinolítica. Este riesgo disminuye significativamente tras el primer año de vida, con un segundo pico durante la pubertad y la adolescencia, asociado de nuevo a una mermada capacidad fibrinolítica.

En la actualidad se carece de ensayos clínicos adecuados sobre los tratamientos de la ETV en pediatría, de manera que muchas veces se extrapolan datos de la experiencia obtenida en adultos. El tratamiento de un niño con trombosis debe individualizarse siempre a sus circunstancias fisiopatológicas.

Tratamiento antitrombótico en la infancia

La heparina es el fármaco de elección en la fase aguda y su dosificación varía según la edad y peso corporal: 18 UI/kg en adolescentes, 20 UI/kg en mayores de un año de edad y 28 UI/kg en menores de un año, tras un bolo de 75 UI/kg. En algunas ocasiones, los requerimientos de heparina son muy altos: en los déficit de antitrombina III (fisiológica en los neonatos, secundaria a tratamientos con asparaginasa y pérdida secundaria al síndrome nefrótico), cuando existe un elevado aclaramiento de heparina, y cuando hay una elevada concentración de reactantes de fase aguda. En estos casos se debe deter-

minar la concentración de antitrombina III y monitorizar la actividad anti-Xa.

En los últimos años se ha extendido el tratamiento con HBPM en los niños por sus potenciales ventajas: administración subcutánea, farmacocinética predecible a consecuencia de su buena biodisponibilidad, menor incidencia de trombocitopenias y menor riesgo de sangrado. A diferencia de lo que ocurre en adultos, cuando se utilizan en dosis terapéuticas debe realizarse una monitorización de la actividad anti-Xa. La dosis varía en función de la edad, peso corporal y tipo de preparado, con el objetivo de conseguir niveles de actividad anti-Xa de 0,5-1 U/mL.

Aunque los AO orales se emplean 3-6 meses tras el proceso agudo para evitar retrombosis, su aplicación en las edades pediátricas es problemática y se desaconseja su utilización en los neonatos. Su control en cuanto a dosificación es más complejo que en adultos porque en los niños se producen más cambios dietéticos y existe un mayor índice de infecciones con afectación del tracto gastrointestinal. En contraste con los adultos, el control mensual es suficiente únicamente en el 20% de los niños. Se ha observado que los requerimientos de AO por kilo de peso varían con la edad: se precisa mayor dosis cuanto más joven es el paciente.

Aunque la enfermedad tromboembólica en los niños más pequeños es generalmente secundaria a diversos factores, tumores, quimioterapia, colocación de catéteres, etc., no siempre puede descartarse la presencia asociada de factores genéticos que predispongan a la ETV. Por ello ha de individualizarse en qué casos se debe realizar un estudio genético y familiar.

Bibliografía

1. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 104-11.
2. Greer IA. Trombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.
3. Bazzan M, Donvito V. Low molecular weight heparin during pregnancy. *Thromb Res* 2001; 101: 175-86.
4. Zuazu MI, Pérez-Ceballos E, Vicente V. Heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis del tromboembolismo venoso en situaciones especiales: gestación, pediatría y otras. In *Heparinas de bajo peso molecular*. Madrid: Acción Médica; 2001. p. 93-107.
5. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100: 3470-8.
6. Dasi-Carpio MA. Trombosis y tratamiento antitrombótico en la infancia. *Haematologica* 2002; 87 (Suppl. 1): 5-11.
7. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group. *N Engl J Med* 2002; 343: 1439-44.