

TROMBOPROFILAXIS DURANTE LA GESTACIÓN Y PUERPERIO

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Montserrat Buixeda Pérez Lorena Gil Maldonado	Marta Blasco Alonso Antonio de la Torre González	14/12/2023
		Fecha revisión
		15/12/23

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las mujeres embarazadas y en el posparto, tienen incrementado el riesgo de tromboembolismo entre 4 y 5 veces. Su incidencia oscila entre un 1.2-1,5 por 1000 partos. El 80% de los fenómenos trombóticos son venosos, aparecen en cualquier trimestre del embarazo y en el posparto con una frecuencia similar. La importancia de esta condición radica en el riesgo de TEP, más frecuente en el puerperio, y principal causa de muerte materna directa en nuestro medio.

Este riesgo es debido a la confluencia de los tres componentes de la tríada de Virchow: la estasis venosa causada por la dilatación venosa inducida por la progesterona, la compresión venosa pélvica por el útero gestante y la compresión pulsátil de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha, que predisponen a la TVP en la pierna izquierda durante el embarazo (>80%). Por otro lado, el estado de hipercoagulabilidad fisiológica del embarazo de forma que el sistema hemostático se activa progresivamente para prepararse para los desafíos hemostáticos del parto. Dicho estado de hipercoagulabilidad tiene su punto álgido en el posparto inmediato, regresando gradualmente al nivel de riesgo prenatal a las 3 semanas posparto y luego a niveles de no embarazadas, después de la semana 6 a 12 posparto. Finalmente, durante el período posparto se manifiesta el tercer pilar de la tríada, el daño endotelial a los vasos pélvicos que puede ocurrir después de partos vaginales (instrumentados o no), o tras una cesárea; éstos, junto a la propia inmovilización incrementan el riesgo de eventos trombóticos en este periodo.

Como ya se ha comentado, la TVP se encuentra con mayor frecuencia a nivel de las venas proximales de la extremidad inferior izquierda y debemos destacar que la incidencia de TVP a nivel de venas pélvicas (vena ilíaca), es también superior.

CONSIDERACIONES SOBRE LA PROFILAXIS

No existe una evidencia científica sólida sobre la que basar nuestras recomendaciones y las distintas guías disponibles no son uniformes respecto a sus estrategias preventivas. La evidencia disponible se basa en pequeños estudios retrospectivos, un ensayo aleatorizado y la opinión de expertos.

Las premisas que se toman para las recomendaciones son las siguientes. Si el riesgo absoluto de TEV posparto es del 0,05% en poblaciones no seleccionadas, se consensúa que es necesario identificar los factores de riesgo que se asocien con un riesgo absoluto >1% de TEV, para considerar el uso de HBPM.

La realidad es que conocemos distintas condiciones que pueden incrementar el riesgo trombótico, como situaciones de inflamación o de autoinmunidad activas, pero desconocemos en qué grado y lo más importante, en qué medida, la presencia de múltiples factores potencia dicho riesgo; consecuencia de ello es una imprecisión en la estimación del riesgo absoluto y cierta heterogeneidad en las recomendaciones. Se requiere más investigación para identificar qué combinaciones de subgrupos de factores de riesgo, confieren un riesgo suficientemente alto como para justificar la tromboprofilaxis.

En las pacientes tributarias de profilaxis farmacológica antenatal o posnatal, la HBPM es el fármaco de elección, dado que no atraviesa la barrera placentaria (por lo que no causa anticoagulación fetal), no se ha asociado a un aumento del riesgo de anomalías congénitas, es segura en la lactancia y es de fácil administración. La estrategia habitual es ajustar la dosis al peso de la paciente para mantener concentraciones efectivas pues, durante el embarazo, la HBPM tiene vidas medias más cortas y concentraciones plasmáticas máximas más bajas. Además, se pudo observar en encuestas confidenciales de mortalidad materna inglesas, que las pacientes obesas tratadas con dosis estándar experimentaban episodios de TEV.

No parece justificado el empleo de dosis intermedias, aunque se podría contemplar en algunas situaciones como consideran distintas guías. El ensayo Highlow que ha estudiado si la HBPM a dosis intermedia ajustada al peso es superior a la profilaxis fija habitual, en mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso, concluye que la HBPM en dosis intermedia no se asoció con un menor riesgo de recurrencia respecto a las dosis fijas. De este ensayo voces apuntan preocupaciones metodológicas y desviaciones de protocolo.

Pese a que la evidencia es muy limitada, el fondaparinux sería una alternativa razonable en situaciones en las que esté contraindicado el uso de HBPM, como una alergia cutánea severa o antecedentes de trombopenia inducida por heparina. Debemos tener en consideración que la vida media de este pentasacárido es larga (18 horas) para poder indicar el uso de analgesia regional.

Es importante tener en cuenta que en la gestante debemos instaurar otras estrategias preventivas como la movilización precoz especialmente en el puerperio, evitar la deshidratación y plantearnos otras medidas físicas como las medias elásticas compresivas (con una presión de 14-15 mm Hg), que pueden tener un papel en la prevención del riesgo trombótico, en situaciones de riesgo hemorrágico o como adyuvante a la heparina en grupo de muy alto riesgo.

Finalmente es importante como medida de recomendación general, realizar una estimación individualizada del riesgo trombótico a toda gestante, al inicio del embarazo. Dicha evaluación debe repetirse en cada ingreso hospitalario, si aparecen cambios clínicos y en el puerperio y contraponer los riesgos inherentes a la administración de heparina.

Por otro lado, debemos instruir a la gestante en la vigilancia clínica de ETV, que consistiría en el reconocimiento precoz de los signos de alarma de TVP o TEP y en la investigación activa en caso de sospecha.

ESTRATEGIA PROFILÁCTICA: Grupos de riesgo

Para iniciar la terapia antitrombótica es preciso de entrada valorar si estamos ante una paciente de alto riesgo trombótico. Cualquier gestante con antecedentes personales de enfermedad tromboembólica ETE, con tratamiento anticoagulante, o portadora de trombofilia, congénita o adquirida, requerirá la participación de un hematólogo en la toma de decisiones, respecto al inicio de la heparinización y eventuales ajustes de dosis en función del peso y evolución del factor antiXa. Las principales directrices deben ser las recogidas a continuación.

Pacientes con antecedente de ETV Es el factor de riesgo más destacable de ETV en gestación. Dichas pacientes tienen un riesgo de recurrencia elevado con un RR de 3,5(95% CI 1.6–7.8) durante el embarazo y las guías coinciden en su heparinización durante la gestación y hasta seis semanas posparto.

Si el ETV estuvo relacionado con un factor de riesgo transitorio, y no confluyen otros factores de riesgo, se puede indicar heparinización únicamente en el puerperio, o considerarla a partir de la semana 28, dado que el riesgo de recurrencia es menor con un RR del 1,1 (IC del 95%, 0,2-5,8%)

Pacientes portadoras de trombofilias. En este grupo de pacientes el riesgo de ETV aumenta por encima del riesgo asociado únicamente al embarazo, y en grado mayor en el puerperio. Hay tres factores principales que afectan a la magnitud del riesgo de TEV en pacientes embarazadas con trombofilia hereditaria. Por un lado, sin son portadoras de una trombofilia de alto riesgo (subtipos de déficit de antitrombina, factor V Leiden homocigoto, mutación G20210A de la protrombina homocigota, o déficits combinados) por otro, la presencia de antecedentes personales de ETV y finalmente, el antecedente trombótico en familiares de primer grado. La historia familiar de ETV incrementa el riesgo por dos o cuatro. El riesgo absoluto sería <1% en pacientes sin antecedentes familiares, heterocigotos para factor V Leiden o del gen de la protrombina, y déficits de proteína C o S, por lo tanto en estos casos, nos podemos plantear no heparinizar desde el inicio de la gestación, siempre y cuando no coexistan otros factores de riesgo.

La heterogeneidad en las directrices de las distintas guías hace recomendable el manejo conjunto con un equipo multidisciplinar, y la valoración de factores de riesgo adicionales. En nuestro medio, basándonos en una estrategia que prima la prevención independientemente de ser costo-efectiva, podríamos plantear los siguientes escenarios.

- **Mutación heterocigota del gen de la protrombina o del FVL:** Son las alteraciones más prevalentes en la población general. La mayoría de guías coinciden en que, en ausencia de factores de riesgo adicionales, e independientemente de la historia familiar, se sugiere no plantear tromboprofilaxis anteparto, en ausencia de otros factores de riesgo adicionales. El RCOG 2015 sugiere instaurar profilaxis antenatal desde el inicio del embarazo en presencia de otros tres factores de riesgo, y desde la semana 28, si coexisten solo dos. En el puerperio ante la presencia de antecedentes familiares coinciden en la instauración de profilaxis que como norma general se mantendrá 6 semanas.
- **Mutación homocigota del gen de la protrombina, del FVL, combinadas y déficit de antitrombina.** Existe consenso en recomendar HBPM antenatal y mantenerla hasta seis semanas posparto

- **Déficit de proteína C y S** son trombofilias menos frecuentes y existe mucha heterogeneidad en las guías respecto a su manejo, por lo tanto, será importante la valoración por un equipo multidisciplinar y considerar, en los casos de déficits proteicos, su severidad. En base a las guías del RCOG se debe considerar HBPM anteparto y recomendar HBPM durante 6 semanas posparto, con independencia de la historia familiar de ETEV.

Pacientes con trombofilia adquirida (SAF) Las guías coinciden en las recomendaciones para el tratamiento del SAF obstétrico que se fundamentan en el uso preconcepcional del ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (en nuestro entorno, 100-150 mg/día) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) individualizando la dosis al riesgo de cada paciente. Se recomienda después del parto realizar trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas al menos durante 6 semanas.

Ante la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos persistentes, sin criterios de SAF, se sugiere considerar éste como un factor de riesgo menor adicional e instaurar o no trombopprofilaxis según la presencia de otros factores de riesgo.

Pacientes con tratamiento anticoagulante En pacientes con SAF trombótico o anticoaguladas por otra causa como portadora de prótesis valvular mecánica, suspender anticoagulantes orales antes de la semana 7 de gestación e iniciar HBPM y se deben reiniciar en el posparto al 2º-3º día. Si por algún motivo no están anticoaguladas a largo plazo, se recomienda trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular, a dosis intermedias e individualizando por riesgo durante al menos 6-12 semanas posparto.

Pacientes con otros factores de riesgo En las pacientes que no entrañen un riesgo tan elevado de trombosis, debemos valorar en sus antecedentes personales la presencia de otros factores de riesgo y considerar la oportunidad de profilaxis antenatal y postnatal, según las directrices del RCOG.

Estos pueden ser preexistentes, tales como la obesidad, la paridad, la edad, el tabaquismo o ciertas comorbilidades como las enfermedades autoinmunes o inflamatorias, entre otros. O bien transitorios o de nueva aparición, tanto durante el embarazo (hiperemesis, COVID, pielonefritis...) como en el puerperio (cesárea urgente, parto prematuro..)

El ingreso hospitalario puede aumentar el riesgo de TEV, especialmente en casos de reposo prolongado de más de tres días de duración, ingreso por razones médicas o quirúrgicas o múltiples factores de riesgo. Ante esta circunstancia siempre debemos reevaluar el riesgo trombótico de la gestante.

1. Criterios de profilaxis anteparto

No todos los factores de riesgo presentan el mismo riesgo trombótico, ni existe evidencia del riesgo a considerar por la suma de varios factores. Atendiendo a los datos publicados en algunos estudios sobre factores de riesgo de ETEV, el riesgo relativo de algunas patologías médicas recogidas en la tabla 1, implica que las pacientes que los presenten deben considerarse de riesgo trombótico intermedio y requieren de HBPM antenatal mientras concurren dichos factores.

Antes la presencia de otros factores de riesgo de menor peso, recogidos en la tabla 2, considerar el empleo de HBPM profiláctica en función del número de factores que confluyen y la edad gestacional.

- Pacientes con cuatro o más factores de riesgo emplear profilaxis desde el primer trimestre
- Pacientes con tres factores de riesgo iniciar profilaxis a partir de la semana 28
- Pacientes con menos de tres factores de riesgo, durante el embarazo, únicamente favorecer la movilización y evitar la deshidratación

Tabla 1. Factores de riesgo trombotico mayores ANTEPARTO	Tabla 2. Factores de riesgo trombotico menores ANTEPARTO
<ul style="list-style-type: none"> • Ingreso hospitalario • Procedimiento quirúrgico intercurrente • Lupus sistémico activo • Enfermedades inflamatorias intestinales y poliartropatía • Drepanocitosis • Insuficiencia cardiaca o pulmonar • Cáncer • Síndrome nefrótico • Diabetes tipo 1 con nefropatía • Síndrome de hiperestimulación ovárica severa • Uso de drogas por vía parenteral • Enfermedad tromboembólica venosa asociada a cirugía mayor. • Trombofilia de alto riesgo asintomática. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad IMC>30 al inicio de la gestación • Edad > 35 años • Paridad >2 • Hábito tabáquico • Síndrome varicoso grave (grandes venas varicosas sintomáticas, por encima de la rodilla o asociadas con flebitis /edema o cambios en la piel) • Gestación múltiple • Inmovilización (3 o más días) • Viaje larga duración (>4 horas) • Deshidratación. Hiperemesis gravídica • Infección sistémica actual • Preeclampsia actual • Técnicas de reproducción asistida • Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa idiopática o asociada a estrógenos. • Trombofilia de bajo riesgo.

Tabla adaptada del RCOG 2015

2. Criterios de profilaxis postparto

El riesgo de embolia pulmonar, es de dos a cinco veces más común en el puerperio, y algunos estudios epidemiológicos sugieren que dicho riesgo persiste durante seis semanas después del parto. Ésta es la razón por la cual se reduce el umbral de anticoagulación profiláctica durante esta etapa.

El tiempo de anticoagulación dependerá de la estratificación en los distintos grupos de riesgo y se resumen a continuación según RCOG. El grupo de alto riesgo incluye paciente con cualquier antecedente de enfermedad tromboembólica venosa, paciente con trombofilia de alto riesgo o aquellas con trombofilia de bajo riesgo, pero con historia familiar trombótica y todas las pacientes que hayan recibido heparina de bajo peso molecular profiláctica antenatal a largo plazo. En todos estos grupos la HBPM se mantendrá al menos durante 6 semanas tras el parto.

El grupo de riesgo intermedio incluye pacientes con uno o más de los factores de riesgo mayores (tabla 3) o con 2 o más de los factores de riesgo menores (tabla 4) Este grupo son tributarias de recibir HBPM al menos durante diez días. Si hay tres o más factores de riesgo, debe considerarse prolongar la profilaxis durante 6 semanas tras el parto.

Otras guías son más restrictivas en el uso de profilaxis antitrombótica y la indican en pacientes de alto riesgo de ETV o sea, con un riesgo estimado >3%.

Tabla 3. Factores de riesgo mayores POSTPARTO	Tabla 4. Factores de riesgo menores POSTPARTO
<ul style="list-style-type: none"> • Cesárea en trabajo de parto • IMC >40 (obesidad clase 3) • Lupus sistémico activo • Enfermedades inflamatorias intestinales o poliartritis inflamatoria • Drepanocitosis • Trombofilia asintomática • Reingreso o ingreso prolongado (≥3 días en el puerperio) • Cualquier procedimiento quirúrgico en el puerperio, excepto episiorrafia u otra reparación inmediata del perineo. • Enfermedad cardiaca o pulmonar • Cáncer • Síndrome nefrótico • Diabetes tipo 1 con nefropatía. • Consumo de drogas por vía parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad >35 años • Paridad >2 • Cesárea electiva • Síndrome varicoso grave • Inmovilidad • Viaje de larga duración (> 4 horas) • Índice de masa corporal >30 Kg/m • Hábito tabáquico • Inmovilidad • Parto prolongado (>24 h). • Parto vaginal operatorio, fórceps rotador • Pérdida sanguínea >1 L o transfusión sanguínea. • Procedimiento quirúrgico puerperal • Infección sistémica actual • Preeclampsia actual • Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa • Trombofilia de bajo grado. • Embarazo múltiple. • Parto prematuro en la gestación actual • Feto muerto en la gestación actual.

Tabla adaptada del RCOG 2015

3. Criterios de profilaxis en la infección por SARS-COV 2

La infección COVID-19 comporta un incremento de riesgo trombótico, en un porcentaje que varía según la severidad de la misma. La infección por SARS-COV 2 debe ser considerada un factor adicional de riesgo trombótico a tener en cuenta en la gestante y deberemos valorar el riesgo trombótico en las gestantes con infección por COVID-19.

En esta valoración tendremos en cuenta la edad gestacional, el periodo puerperal, y la presencia de factores clínicos de progresión de la enfermedad como el estado de vacunación, el tercer trimestre de embarazo, la edad, la obesidad y la presencia de comorbilidades. Las recomendaciones vienen resumidas en la tabla 5

Tabla 5

EMBARAZO con COVID positivo	Asintomático o leve	Moderado (encamamiento)	Neumonía o ingreso hospitalario
ANTEPARTO	Valorar factores clínicos de riesgo de progresión COVID-19 Ausencia de factores de riesgo: no precisa HBPM. Si factores de riesgo: HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas.	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso. En domicilio tras hospitalización: continuar profilaxis 1 mes. Valorar en 3er trimestre prolongar hasta parto + 6 semanas postparto
POSPARTO	Si no hay otro FR: HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas. Si añade más FR: considerar prolongar la profilaxis hasta 6 semanas.	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 2 semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro	HBPM dosis profiláctica ajustada al peso 6 semanas

BIBLIOGRAFIA

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. [Internet]. Green-top Guideline. 2015;37a. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Recomendaciones sobre profilaxis ETV en embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19 (Versión 2) (2022)
- Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: ‘TIPPS’ for risk stratification. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):387-92
- Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, Mc lintock C, Rodger A, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the contest of pregnancy. Blood Adv. 2018;2(22):3317-59
- Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1777-1787.
- American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1296-304.

ANEXO 1 Tabla resumen

	Anteparto inicio gestación	Anteparto semana 28	Posparto 10 días	Posparto 6 semanas
Antecedente de ETEV	sí			sí
Antecedente de ETEV con factor transitorio		considerar		sí
Mutación homocigota gen protrombina, FVL, combinadas o AT III	sí			sí
Déficits de proteína C y S	sí			sí
Mutación heterocigota protrombina o FVL				sí
Factores de riesgo. cuatro	sí			sí (persistentes)
Factores de riesgo. tres		sí		sí (persistentes)
Factores de riesgo. dos			sí	