

Embarazo y tromboembolismo pulmonar

Autor Dra Susana Vanoni
Comisión Neumonología Clínica

La trombosis venosa es 5 veces más frecuente en la mujer embarazada que en la no gestante de igual edad. El 75% de las trombosis venosas ocurren durante el embarazo y el 66% de los eventos embólicos durante el postparto. Tradicionalmente se ha considerado al aumento de la estasis venosa el factor predisponente más común, con una mayor incidencia de eventos trombóticos en el tercer trimestre de la gestación (1,2,3). En la actualidad numerosos autores señalan que la frecuencia es similar durante toda la gestación y en el postparto inmediato, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce sobre los factores de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. (1,4,5,6,7).

Los fenómenos trombóticos ocurren en el 0.13 al 0.61 por mil embarazos, por lo tanto es también baja la incidencia de tromboembolismo pulmonar en concordancia con estos valores. Pero si se consideran las causas de muerte en este grupo de pacientes, le corresponde el segundo lugar (19.9%), después de las hemorragias y por encima de la hipertensión inducida por el embarazo, las infecciones, las cardiopatías, las complicaciones anestésicas y aquellas que se producen por causas desconocidas (8,9).

Fisiopatogenia

El embarazo en sí mismo es un factor de riesgo para desarrollar trombosis venosa a través de los tres mecanismos descriptos por Virchow: hipercoagulabilidad, estasis e injuria endotelial.

El estado de hipercoagulabilidad es un grupo de desórdenes hereditarios y adquiridos que predisponen al tromboembolismo venoso (Tabla N° 1). Una predisposición genética para desarrollar eventos trombóticos, puede ser identificada por pruebas de laboratorio en el 50% de los sujetos que padecen la enfermedad (8,9). Las anomalías

Tabla N° 1: Factores de riesgo para trombosis venosa

-
1. Hereditarios
 - Mutación del factor V (Leiden)
 - Mutación protrombina 20210
 - Deficiencia de antitrombina III
 - Deficiencia Proteína S
 - Deficiencia proteína C
 - Hiperhomocisteinemia
 - Disfibrinogenemia
 - Alteraciones del plasminógeno y de su activación
 2. Adquiridos
 - Síndrome antifosfolípido
 - Síndrome nefrótico
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - Cáncer
 - Estasis venoso
 - Edad avanzada
 - Terapia con estrógenos
 - Sepsis
 - Inmovilización
 - Policitemia vera
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Obesidad
 - Evento trombótico previo
 3. Específicos del embarazo
 - Cesárea o parto asistido instrumentalmente
 - Hemorragia
 - Multiparidad
 - Edad materna avanzada
-

genéticas reconocidas con mayor frecuencia son el factor V Leiden, la mutación de la protrombina 20210 y la hiperhomocistinemia (Tabla N° 2)

Los cambios fisiológicos durante la gestación se asocian a **hipercoagulabilidad** por el incremento de los factores I, VII, VIII y X, más notable a partir de la segunda mitad del embarazo, y un aumento de la síntesis de fibrinógeno (8,10,11,12,13). Los niveles de la proteína S tienden a disminuir y aunque los de la proteína C se mantiene estables,

Tabla N°2: Prevalencia de defectos trombofílicos

Defecto	% población general	% población con T.V
Antitrombina	0.3	3
Proteína C	0.3	3
Proteína S	0.3	3
Factor V Leiden	5	10-20
Hiperhomocisteinemia	5	10-20
Protrombina 20210	2-3	6-18
S. antifosfolípido	2	14
Factor VII anormal	6-8	10-15

T.V.: *trombosis venosa*

se produce una progresiva resistencia a la proteína C activada (8,13,14).

Por otra parte, los cambios anatómicos del embarazo conducen a **estasis venoso**. Un estudio ultrasonográfico del sistema venoso de la embarazada demostró una disminución en la velocidad del flujo asociado al aumento del diámetro de las venas de los miembros inferiores, más notorio en el último trimestre. La mayoría de las trombosis afectan a la pierna izquierda, asociado a la mayor compresión que ejerce la arteria ilíaca derecha en su origen (5,15)

Finalmente, aunque el embarazo no produce *per se* **injuria endotelial**, el parto, más aún si median maniobras instrumentales o se realiza por operación cesárea, puede asociarse a esta condición. El tabaco es un factor de riesgo adicional para el desarrollo de trombosis venosa asociada a injuria endotelial (8).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar pueden resultar un verdadero desafío diagnóstico durante el embarazo. Las modificaciones inherentes a la gestación enmascararán fácilmente las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Es frecuente la presencia de **edema o dolor en los miembros inferiores** durante este período y en la mayoría de los casos dependerán de dificultad en el drenaje linfático y no de trombosis venosa, y de hecho esta última puede presentarse con dolor abdominal difuso (6,16). La **disnea** o el discomfort torácico pueden estar presentes en el 75% de las embarazadas relacionados a los cam-

bios anatómicos – fisiológicos de la caja torácica y no como expresión de embolismo pulmonar. La presencia de **taquipnea** resulta un evento común asociado a las variaciones cardiopulmonares de la gestación.

A la reseña de dificultades en la apreciación de las manifestaciones clínicas se agrega el escaso valor de los métodos más sencillos de diagnóstico. Tal el caso del **dímero D** que puede incrementarse durante el curso de un embarazo normal o la medición del gradiente A – a de oxígeno que puede estar normal en un porcentaje importante de pacientes con T.E.P.A. confirmado (8,17). La **Pa O₂** en la embarazada puede ser hasta 15 mm Hg más baja si se la controla en decúbito dorsal con respecto a la posición sentada, especialmente en el tercer trimestre.

La sospecha clínica requiere un diagnóstico de certeza en virtud de la morbimortalidad de la enfermedad y los riesgos potenciales de la terapia anticoagulante.

Diagnóstico de trombosis venosa:

La **pletismografía de impedancia**, la **ultrasonografía doppler** y la **ultrasonografía modo B en tiempo real** no presentan riesgo de irradiación pero carecen de certeza diagnóstica, aunque efectuadas con el útero lateralizado (a partir del 2° trimestre), para evitar falsos positivos, pueden resultar suficientes para algunos autores (1,18,19,20). Otros defienden la práctica habitual de la **venografía** y hay concordancia que deberá recurrirse siempre a ella cuando los métodos no invasivos ofrezcan resultados dudosos o no puedan efectuarse en forma seriada (1).

La **resonancia magnética nuclear** puede ser útil para detectar trombosis venosas en las venas pelvianas pero su uso no está generalizado (21).

Diagnóstico de embolismo pulmonar:

La **cámara gamma de V/Q** es el método inicial ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar, sin embargo el diagnóstico debería confirmarse por **angiografía pulmonar** (1). La irradiación fetal que producen en conjunto una radiografía de tórax, la centellografía V/Q y la angiografía es menor de 0.5 rad, francamente muy por debajo de la dosis asociada a toxicidad que se ubica por encima de los 5 rad (22,23) (Tabla N° 3)

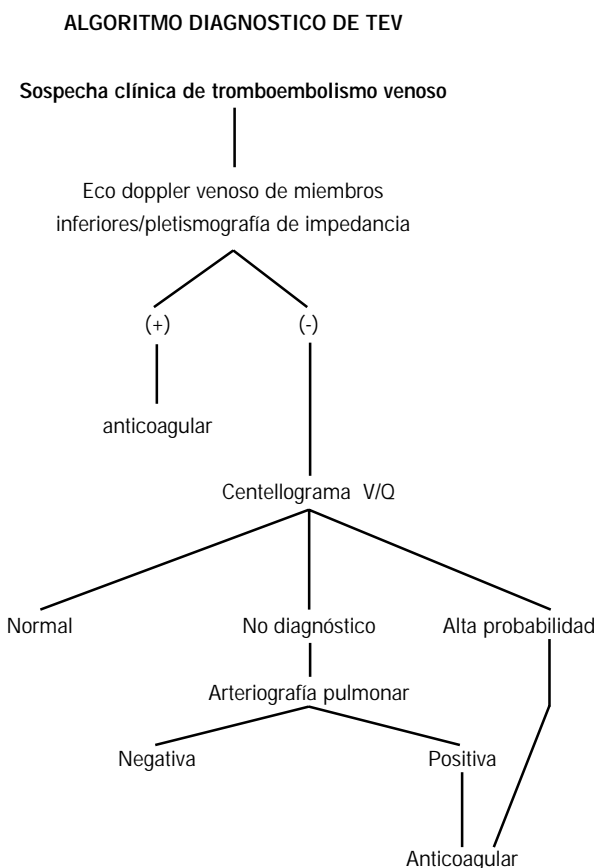
La exposición fetal en la centellografía está relacionada con la excreción renal del radioisótopo y

Tabla N° 3: Radiación absorbida por el feto en procedimientos diagnósticos de enfermedad tromboembólica

Procedimiento	Radiación estimada (μGy)
Venografía	3140
Arteriografía por vía femoral	2210-3740
Arteriografía por vía braquial	<500
Centellograma V/Q	60-120
Radiografía de tórax	<10

puede minimizarse forzando la diuresis con adecuado aporte hídrico (24). Además la perfusión sin hallazgos patológicos permite obviar el procedimiento para evaluar ventilación. Para la angiografía pulmonar se prefiere el acceso braquial que disminuye significativamente la exposición radiante.

La **tomografía computarizada helicoidal** de pulmón también ha sido propuesta como método diagnóstico, siendo la irradiación fetal mínima (25). La utilidad de la resonancia magnética nuclear se encuentra en fase experimental para el diagnóstico de embolismo pulmonar.



Tratamiento

Varios medicamentos y procedimientos terapéuticos se encuentran disponibles para el tratamiento de la trombosis venosa y el embolismo pulmonar. La selección está determinada por el momento de producción del evento (mujer gestante o puerpera) y en algunos casos por las condiciones clínicas, especialmente hemodinámicas de la paciente.

Embarazo y postparto

Heparina no fraccionada:

Constituye la forma de administración inicial en la mayoría de los casos. Se inicia la terapéutica por vía endovenosa (EV) durante 5-10 días para luego continuar su administración por vía SC. Su actividad anticoagulante se controla con la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada hasta 1.5 – 2.3 veces el valor control 4 hs después de la última dosis para la administración por vía EV y una vez al día cuando se la administra por vía SC. Puede utilizarse sin riesgo en el postparto pues ningún tipo de heparina atraviesa la barrera placentaria (1,26,27,28)

La heparina no atraviesa la barrera placentaria y por ende, puede utilizarse sin riesgo de hemorragia fetal ni teratogénesis (droga tipo C según la FDA). Su uso prolongado, superior al mes, puede causar **osteoporosis** en un 30 % de las pacientes aunque el riesgo de fracturas patológicas es sólo del 2 % (26). La heparina puede también inducir **trombocitopenia autoinmune** tipo 2, a partir del día 12 a 30 de iniciado el tratamiento, con una frecuencia estimada del 5 al 30% y que puede obligar a discontinuar su uso (27,28). Finalmente el riesgo de **hemorragia** es inherente a toda terapia anticoagulante y no es mayor en la gestante que en la mujer no embarazada, con un 2 % de incidencia en ambas. La administración subcutánea (SC) puede asociarse a anticoagulación persistente luego de suspender su uso y en consecuencia complicar el parto. Se recomienda suprimirla 24 hs antes de la inducción (26).

Heparina de bajo peso molecular:

Existen varias disponibles como la **nadroparina** y la **enoxiparina** (B para la FDA). Como tampoco atraviesan la placenta pueden utilizarse durante todo el embarazo. Las ventajas radican en la mayor vida media y por ende mayor intervalo de do-

sis, la respuesta más predecible y el menor riesgo de complicaciones, en particular la trombocitopenia asociada a heparina (8,26,29,30). En general no necesitan monitoreo y como son más activas contra el factor Xa que contra la trombina, el efecto anticoagulante debería ser controlado mediante los niveles del mencionado factor.

Cumarínicos:

Están **contraindicados durante todo el embarazo** pues atraviesan la barrera placentaria. Durante el primer trimestre producen **embriopatías** con hipoplasia nasal, displasia epifisaria o ambos. El riesgo de **hemorragia fetal** y las **anormalidades neurológicas** se asocian a su administración durante todo el embarazo. (8). Concluida la gestación pueden administrarse sin riesgo durante la lactancia. Se emplean durante por lo menos seis semanas y hasta tres meses en el postparto.

Agentes trombolíticos:

Como no se dispone de estudios debidamente controlados sobre la seguridad de estos agentes durante el embarazo, su utilización debe quedar reservada para el **embolismo pulmonar masivo** con inestabilidad hemodinámica. (8). Incrementan seriamente el riesgo de sangrado materno, especialmente en el postparto y la posibilidad de desprendimiento placentario y muerte fetal son desconocidos para estos agentes (1,32).

Filtros en la vena cava:

Son **seguros para su utilización en la embarazada** si se colocan en posición suprarrenal y no se ha reportado aumento de la mortalidad materno fetal (33,34). Están indicados cuando existen contraindicaciones absolutas para la terapia anticoagulante, en la recidiva de T.E.P. a pesar del tratamiento adecuado y en las complicaciones graves de la terapia con heparina, como la trombocitopenia severa(1)

Parto:

La **terapia anticoagulante** rara vez presenta inconvenientes en el parto y pocas veces debe ser discontinuada. Se recomienda mantener la dosis de 5000 UI de heparina por vía SC a través de todo el trabajo de parto (35). La decisión de **anestesia** no está contraindicada por el riesgo de hematoma o hemorragia peridural si el tiempo parcial de tromboplastina activada es normal o la úl-

tima dosis de heparina se administró entre 4 a 6 horas antes del procedimiento (36).

Profilaxis

La **recurrencia de trombosis venosa y embolismo pulmonar** en embarazos subsiguientes es del **4 al 14 %** (37,38,39). Hay pocos estudios prospectivos pero en general se recomienda la profilaxis en el parto con heparina fraccionada 5000 UI por vía SC cada 12 horas (1,35). Sin embargo pueden requerirse dosis mayores de acuerdo al aumento del volumen plasmático, clearance renal, niveles elevados de factores de la coagulación o anormalidades en el metabolismo de la heparina (35,38). Si pueden obtenerse los niveles plasmáticos de heparina, sus valores óptimos están entre los 0.1 – 0.2 UI/ml y pueden alcanzarse con 7500 – 10.000 UI / SC cada 12 horas (1). Es importante señalar que son muy pocos los autores que aconsejan no efectuar profilaxis (39).

Las mujeres con **historia previa de trombosis venosa** no relacionada al embarazo o con **estados de hipercoagulabilidad** conocida, tales como deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S, deben recibir profilaxis (Tabla N° 4). Para el caso del síndrome antifosfolípido sin TV previa se recomienda profilaxis. En cambio si existe el antecedente de trombosis está indicado el tratamiento anticoagulante (1)

Conclusiones

El TEV es la principal causa no obstétrica de morbilidad y mortalidad materna. El riesgo de trombosis venosa profunda comienza en el primer trimestre del embarazo y mantiene similar prevalencia durante toda la gestación, con una fuerte

Tabla N° 4: Indicadores de hipercoagulabilidad

-
- Historia familiar de trombosis
 - Trombosis recurrente
 - Trombosis por debajo de los 50 años de edad
 - Trombosis idiopática (sin factores de riesgo reconocidos)
 - Trombosis en sitios inusuales (cerebral, mesentérica, portal, suprahepática)
-

predilección por el miembro inferior izquierdo. La embolia pulmonar, en cambio, es más frecuente en el período postparto.

El embarazo debe ser reconocido como un estado de hipercoagulabilidad. Otros factores, hereditarios y adquiridos, incrementan el riesgo de TEV e incluyen la presencia de factor V de Leiden con la consiguiente resistencia a la proteína C activada, déficit de proteínas C y S, hiperhomocisteinemia, TEV previo, síndrome de anticuerpo antifosfolípido y síndrome de hiperestimulación ovárico.

Confirmar la presencia de TEV durante el embarazo suele ser dificultoso, debido a que sus manifestaciones clínicas pueden superponerse con sintomatología presente en un embarazo no complicado.

El diagnóstico requiere de estudios objetivos, tales como eco doppler venoso, pletismografía de impedancia de miembros inferiores e incluso venografía para corroborar la existencia de trombosis venosa, asociados a centellografía V/Q y/o arteriografía pulmonar para definir la presencia de embolismo pulmonar. Los riesgos fetales por la radiación de algunos de estos estudios son despreciables.

El tratamiento inicial de la trombosis venosa o el embolismo es similar al de pacientes no embarazadas, sin embargo no debe utilizarse warfarina. Debe administrarse heparina no fraccionada por vía EV y luego SC. Las heparinas de bajo peso molecular ofrecen una atractiva opción terapéutica.

Los cumarínicos pueden ser utilizados en el postparto pues, al igual que la heparina, no se excretan en la leche materna. Apenas obtenido el rango de anticoagulación debe discontinuarse la heparina. Los anticoagulantes orales se administran durante un período de seis semanas o hasta completar tres meses de tratamiento anticoagulante.

Se debe instituir profilaxis con heparina, en dosis adecuadas, en toda paciente embarazada con historia previa de TEV o con factores predisponentes, tanto adquiridos como hereditarios.

Finalmente debemos señalar que el diagnóstico de trombosis venosa y/o embolismo pulmonar tiene significativas implicancias en la mujer embarazada, relacionadas con los riesgos de la terapia anticoagulante, la necesidad de prevención en embarazos sucesivos, la contraindicación de anticonceptivos orales y de las terapias de reem-

plazo hormonal con estrógenos. Por lo reseñado, entonces, es necesario que el diagnóstico sea claramente establecido y para evitar la morbimortalidad materno-fetal, el tratamiento óptimo resulta imprescindible.

Bibliografía

1. Togliola MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335(2):108-14
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism *JAMA* 1986;256:744-49.
3. Goodrich SM, Wood JE Peripheral venous distensibility and velocity of venous flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:740-44.
4. Bergqvist D Hedner U. Pregnancy and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:449-53.
5. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67:519-520.
6. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallböck T. Deep vein thrombosis during pregnancy: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62: 443-48.
7. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353(9160):1258-65.
8. Sellman JS, Holman RL. Thromboembolism during pregnancy. *Postgraduate Medicine* 2000;108 (4)
9. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ et al. Pregnancy-related mortality surveillance- United States, 1987-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1997;46(4):17-36.
10. Bonnar J. *Haemostasis and thrombosis* 2nd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1987:570-84
11. Woodhams BJ, Candotti G, Shaw R, Kernoff PB. Changes in coagulation and fibrinolysis during pregnancy: evidence of activation of coagulation preceding spontaneous abortion. *Thromb Res* 1989;55:99-107.
12. Weiner CP, Kwaan H, Hauck WW et al. Fibrin generation in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;64:46-48.
13. Bremme K, Östlund E, Amqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-37.
14. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147-50.
15. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1990;112(9):663-67.
16. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104(2):191-97.
17. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78(5):339-405.
18. Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR. Alterations of occlusive cuff impedance plethysmography results in the obstetric

- patient. *Surgery* 1981;89:594-98.
19. Nicholas GG, Lorenz RP, Botti JJ, Chez RA. The frequent occurrence of false-positive results in phleborheography during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:133-35.
 20. Didolkar SM, Kootntz C, Schimberg PI. Phleborheography in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:363-66.
 21. Spritzer CE, Evans AC, Kay HH. Magnetic resonance imaging of deep venous thrombosis in pregnant women with lower extremity edema. *Obstet Gynecol* 1995;85:603-7.
 22. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, et al. Risk of the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61(2):189-96.
 23. Marcus CS, Mason GR, Kuperus JH, et al. Pulmonary imaging in pregnancy: maternal risk and fetal dosimetry. *Clin Nucl Med* 1985;10(1):1-4.
 24. Boiselle PM, Reddy SS, Villas PA, et al. Pulmonary embolus in pregnant patients survey of ventilation-perfusion imaging policies and practices. *Radiology* 1998;207(1):201-6.
 25. Parry RA, Glaze SA, Archer BR. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: typical patient radiation doses in diagnostic radiology. *Radiographics* 1999;19(5):1289-302.
 26. Ginsberg JS. Thromboembolism and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;82(2):620-5.
 27. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995;108(S):305-11.
 28. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
 29. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-35.
 30. Monreal M, Lazo E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications for coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
 31. Cook G, Walker ID, McCallF, et al. Familial thrombophilia and activated protein C resistance: thrombotic risk in pregnancy?. *Br J Haematol* 1994;87:873-75.
 32. Fagher B, Ahlgren M, Astedt B. Acute massive embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:659-61
 33. Greenfield LJ, Cho KJ, Proctor MC, et al. Late results of suprarenal Greenfield vena cava filter placement. *Arch Surg* 1992;127:969-73.
 34. Narayan H, Cullimore J, Krarup K, et al. Experience with the Cardial inferior vena cava filter as prophylaxis against pulmonary embolism in pregnant women with extensive deep venous thrombosis. *Br Obstet Gynaecol* 1992;99:637-40
 35. Dahlman TC, Hellgren MS, Blombäck M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:420-25.
 36. Horlocker TT. Central neural blockage for patients receiving anticoagulants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelling RK, eds. *Clinical anesthesia updates*. Vol 5. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:1-9
 37. Barbour La, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(6):1869-73.
 38. Bremme K, Lind H, Blombäck M. The effect of prophylactic heparin treatment on enhanced thrombin generation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:78-83.
 39. Tengborn L, Berqvist D, Mätzsch T, et al. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis?. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:90-4.