

ACTUALIZACIÓN DE TEMA

Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y puerperio. Parte 2: Prevención y tratamiento

Venous thromboembolic disease in pregnancy and puerperium. Part 2: Prevention and treatment

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez ¹ y Dra. Dayana Couto Núñez ²

¹ Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Titular. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en el período grávido puerperal, lo cual ha generado múltiples controversias en cuanto a su prevención y tratamiento. En este artículo se exponen las medidas preventivas y terapéuticas para tratar a mujeres con enfermedad tromboembólica en el embarazo y puerperio, para lo cual se detallan las medidas generales y el uso de antitrombóticos en la profilaxis de esta afección, así como también su utilización con fines terapéuticos. Se describen nuevos anticoagulantes, inhibidores directos de trombina y Anti/Xa, así como se exponen las modalidades de tratamiento quirúrgico, lo cual permitió como resultado introducir un protocolo de atención a la terapéutica de estas pacientes. Se concluye que si bien la profilaxis en población de riesgo es la piedra angular de la prevención, la anticoagulación eficaz constituye la herramienta básica para reducir la mortalidad.

Palabras clave: enfermedad tromboembólica venosa, población de riesgo, profilaxis, anticoagulación, embarazo, puerperio.

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease is an important cause of morbidity and mortality in the pregnant-puerperal period, which has given rise to multiple controversies regarding its prevention and treatment. This article outlines the preventive measures and therapies to treat women with thromboembolic disease in pregnancy and puerperium, for which the general measures and the use of antithrombotics in the prophylaxis of this condition are detailed, as well as their use for therapeutics. New anticoagulants, direct thrombin inhibitors and Anti/Xa are described and the surgical treatment modalities are presented as well, allowing as a result to introduce a care protocol for treatment of these patients. It is concluded that although the risk population prophylaxis is the cornerstone of prevention, effective anticoagulation is the basic tool to reduce the mortality.

Key words: venous thromboembolic disease, risk population, prophylaxis, anticoagulation, pregnancy, puerperium.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se diagnostica en 1,34 gestantes de cada 1 000 que paren en la provincia de Santiago de Cuba y 1 de cada 10 grávidas con esa afección fallece, la cual constituye, además, la primera causa de muerte materna en los Estados Unidos de Norteamérica. Estas cifras expresan la necesidad de que los obstetras actúen en función de prevenir y tratar, tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP), que permitan la rápida estabilización de la paciente y su traslado posterior a la unidad de cuidados intensivos.^{1,2}

En 2007, el *American College of Physicians and American Academy of Family Physicians* elaboraron unas guías prácticas basadas en una revisión de 11 estudios de alta calidad, con vistas a encontrar la forma más adecuada de atender a las personas con enfermedad tromboembólica venosa.³

La importancia del tema radica en que una trombosis venosa no tratada se asocia a 15-25 % de embolia pulmonar, con 12-15 % de mortalidad, en lo cual inciden: no reconocimiento de determinados factores de riesgo, carencia de medios de diagnóstico precisos, ausencia de toma de acciones con fines profilácticos y falta de aplicación de un plan terapéutico en tiempo ante la probable presencia de esta entidad. Es, por tanto, trascendente mantener un alto grado de sospecha clínica de la citada enfermedad durante el embarazo y puerperio.⁴

En los últimos años han aparecido en el mercado nuevos medicamentos antitrombóticos, siempre en la búsqueda de fórmulas terapéuticas más efectivas contra esta enfermedad, entre los cuales figuran heparinas fraccionadas, cada vez compuestas por menos sacáridos, que garantizan una mayor biodisponibilidad, su administración en 1 o 2 dosis diarias y un reducido número de complicaciones. Se ha demostrado que las heparinas no atraviesan la placenta, de manera que constituye el anticoagulante por excelencia en el curso del embarazo; de hecho, en estudios más recientes, sus autores^{5,6} se inclinan a aprobar su empleo durante la lactancia, sin consecuencias para el neonato; en igual sentido se admiten el uso de la warfarina -- ratificado por la Academia Americana de Pediatría -- y la utilización de la acenocumarina.

Recientemente se han introducido nuevos productos farmacéuticos con mecanismos de bloqueo de la trombina, sin mediación de la antitrombina III, así como novedosos inhibidores Anti/Xa con muy pequeña fracción de sacáridos, por vía oral, cuya eficacia seguramente desplazará a los cumarínicos. Los actuales medicamentos trombolíticos de segunda generación ejercen un mayor efecto lítico local, con menos reacciones sistémicas.^{3,7}

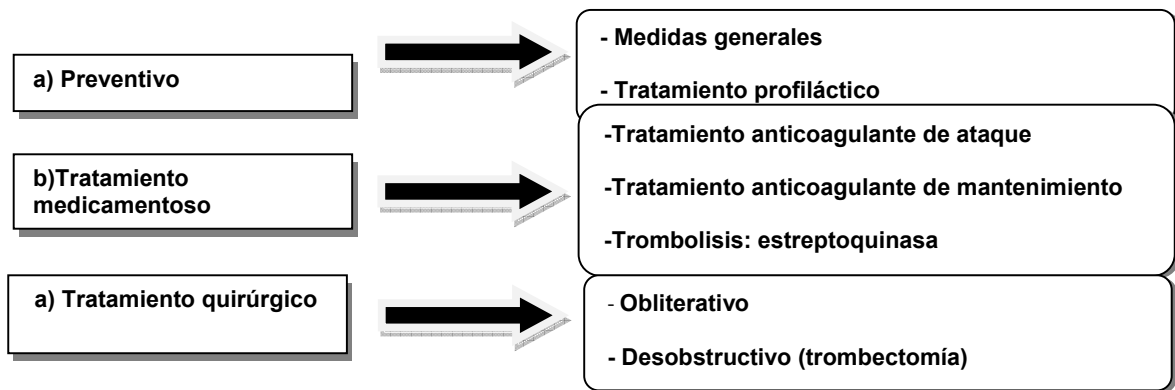
De forma general, los antitrombóticos devienen uno de los fármacos más usados en estos tiempos en cualquier rama de la medicina. Por su gran utilidad, se impone familiarizarse con su uso, dosis y vía de administración; es decir, conocer su farmacocinética y farmacodinamia, así como sus posibles complicaciones y la forma rápida de revertirlas. Por

ello y teniendo en cuenta la alta incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa durante el estado grávido-puerperal, los esquemas terapéuticos en este período demandan protocolos que permitan unificar mejor la atención a la madre con mínima afectación en el compartimiento fetal-neonatal.^{6,7}

En las últimas 2 décadas se han producido considerables avances en el conocimiento de la fisiopatología del tromboembolismo venoso en el embarazo; sin embargo, su "manejo" es controvertido por la ausencia de estudios clínicos prospectivos. En este trabajo se presentan líneas de tratamiento que posibilitan consensuar criterios sobre cómo proceder al respecto en el territorio.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EMBARAZADAS Y PUÉRPERAS

- Tipos de tratamientos (figura)



- Preventivo. Medidas generales⁷⁻¹⁰

1. Toda paciente con factor de riesgo debe de ser monitorizada en busca de signos y síntomas de enfermedad tromboembólica, durante el embarazo y la primera semana del posparto. Estas acciones abarcan la atención en el nivel primario y la asistencia hospitalaria.
2. Acortar el período de encamamiento. Mientras más rápido se produzca la ambulación, menores serán las posibilidades de ocurrencia de ETV. Si permanecer en cama es necesario, mover los pies, las piernas y los muslos, así como realizar ejercicios respiratorios, ayudada por familiares, enfermeras y/o fisioterapeutas.
3. Evitar en las gestantes con riesgo, las posiciones extremas, ginecológicas y litotómicas, así como trabajar sentada durante largas horas, pues ello angula el sistema venoso de los miembros inferiores y dificulta su retorno.
4. Usar medias de compresión o vendas elásticas en el caso de las pacientes con insuficiencia venosa.
5. Prevenir los estados de deshidratación y pérdida masiva de sangre.
6. Impedir el trabajo de parto prolongado o traumático.
7. Brindar cuidados especiales a las puérperas con sepsis.
8. Identificar los estados de trombofilia, en especial la adquirida por síndrome

antifosfolipídico y la congénita.

9. Atender a las pacientes con anemia falciforme en sus pilares fundamentales, por el alto riesgo de ocurrencia de enfermedad tromboembólica venosa.
10. Indicar la administración de heparina profiláctica antes de una cirugía obstétrica en grávidas con riesgo de padecer la citada afección.
11. Prescribir heparina en dosis antiagregante como tratamiento preventivo en las embarazadas con factores de alto y mediano riesgos de presentar ETV.
Anticoagulante de elección: heparina de bajo peso molecular (HBPM)
Fármaco inhibidor alternativo: heparina no fraccionada (HNF)

- **Antitrombóticos** ^{1, 6-8,11-13}

Son medicamentos tan útiles en el ejercicio médico diario, que prácticamente no existe rama de la medicina donde no indiquen.

Anticoagulantes orales: Derivados de la 4-hidroxicumarina, pueden inhibir la reductasa de la vitamina K, necesaria para convertirla en una sustancia orgánica activa. Esta vitamina es cofactor en la gamma-carboxilación de los glutamatos de los factores II, VII, IX, X y las proteínas anticoagulantes C y S. Cuando no existe carboxilación de esos glutamatos, dichos factores se inactivan y son incapaces de unirse al calcio.

Los anticoagulantes orales más usados en la práctica clínica son la acenocumarina y la warfarina, con diferencias entre ellas desde el punto de vista farmacocinética: la primera tiene vida media plasmática de 8 a 10 horas y la segunda de 36 a 42; ambas se absorben rápidamente, metabolizan posteriormente en el hígado y excretan a través del riñón. Presentan una gran variabilidad en su acción y por ello necesitan monitorización estrecha.

La warfarina es una mezcla racémica de 2 isómeros ópticamente activos, en igual proporción.

Mecanismo de acción: Ejerce un potente efecto inhibitorio de la cascada de la coagulación, tanto de la vía extrínseca como intrínseca, de la común y en el paso final para la síntesis del fibrinógeno. La acción terapéutica completa se cumple cuando los factores de la coagulación activados circulantes se eliminan por medio del catabolismo normal, lo cual resulta importante, pues ocurre a diferentes velocidades para cada factor; por ejemplo, el tiempo de protrombina puede prolongarse cuando se inhibe el factor VII, que es el de vida más corta, pero el efecto antitrombótico máximo no se logra hasta que todos los factores desaparecen. La anticoagulación máxima se obtiene a partir de los 2 o 3 días y permanece durante 2 a 5 días después de haberse suspendido el tratamiento.

La warfarina no induce un mecanismo trombolítico directo, aunque puede limitar la extensión de los trombos existentes, así como tampoco actúa sobre los factores de la coagulación previamente activados. En su utilización práctica conviene conocer que la eliminación media de la trombina y del factor Xa varía entre 48 y 72 horas, por lo que su acción anticoagulante completa no se produce hasta después de 2 o 3 días de su administración. Por eso reviste importancia un período conocido como de asolapamiento, durante el cual, cuando se requiere cambiar de heparina para warfarina, se impone combinar los 2 fármacos en el término de 3 a 5 días hasta que se logre el efecto terapéutico completo de la warfarina, pues esta puede desencadenar un descenso de los niveles de proteína C en los momentos iniciales de su utilización y condicionar paradójicamente la aparición de trombosis.

- Dosificación y mediciones del *International Normalized Ratio*

La dosis inicial de la warfarina es de 5 mg una vez al día para luego ir ajustándose según los valores del INR (*International Normalized Ratio*), que significa el cociente dividido por el tiempo de protrombina del paciente y el tiempo de protrombina control, elevado al índice de sensibilidad internacional (ISI); constante empleada que varía según el fabricante y se introduce además el reactivo de tromboplastina cálcica de referencia para determinar el INR, como estándares de la Organización Mundial de la Salud. El valor deseable a esperar fluctúa entre 2.0 y 3.0, aunque también ha de tenerse en cuenta la enfermedad. Después de la dosis inicial y de los ajustes, se logrará la de mantenimiento entre 2 a 10 mg/día en una sola toma, aunque debe recordarse que la dosis es individualizada y ajustada a cada paciente. En otras regiones se recomiendan dosis iniciales de 2 a 5 o de 5 a 10 mg/día y después de mantenimiento de 2 a 10 o de 3 a 9 mg/día, si bien en cualquiera de los casos el efecto perdura después de 5 días de finalizado el tratamiento; para ganar en claridad, el primer esquema es el propuesto en este territorio.

El uso de una dosis alta inicial puede aumentar la ocurrencia de sangrado e incluso se ha demostrado que no protege más rápidamente contra la formación de trombos y, por tanto, no se recomienda su administración.

- Duración y monitorización de la terapia

El tiempo de tratamiento se individualiza por paciente, en dependencia de la causa de la trombosis, la gravedad, la transitoriedad o permanencia del evento y la recurrencia, entre otros elementos. En algunas fuentes se indica una duración de 3 - 6 meses, un año y hasta toda la vida. Es básica la determinación del INR antes del tratamiento y cada 24 horas hasta lograr ajustar la dosis de mantenimiento, después continuar una vez por semana en el primer mes y cada 15 a 30 días durante el resto de la terapia.

La evaluación de la respuesta terapéutica por el tiempo de protrombina tiene la limitante de que solo valora los factores II, V, VII, y X, pero no el IX.

Por otra parte, los rangos terapéuticos en el tromboembolismo venoso (incluyendo TEP) según INR, se sitúan entre 2.0 y 3.0, tanto para la profilaxis como el tratamiento; los embolismos sistémicos recurrentes pueden necesitar INR más elevados, lo cual varía según la afección tratada, pero generalmente un INR de 4.0 o más se asocia con facilidad a hemorragia.

Debe tenerse precaución para su uso cuando la función hepática está limitada, por el posible menoscabo de la producción de factores de la coagulación; pero ha de utilizarse también con cuidado en personas afectadas por insuficiencia cardíaca grave, considerando la posibilidad de que la activación de la gammacarboxilación de los citados factores se restrinja en presencia de congestión hepática. Se aconseja cautela para su empleo en pacientes con insuficiencia renal, pues condiciona un riesgo grave de aparición de necrosis y gangrena de piel y otros tejidos, siempre descartando que la causa no sea alguna otra enfermedad subyacente; no obstante, ante la sospecha clínica se impone suspender la terapia anticoagulante por vía oral y recurrir a la heparina.

El medicamento utilizado en presencia de complicaciones hemorrágicas es la vitamina K (fitomenadiona), en dosis de 1 a 5 mg por vía oral o intramuscular (IM) si el sangrado resulta moderado y regular o dejar de usar warfarina por unos días. En pacientes con

hemorragia profusa, indicar 10 mg IM; pero si aun así continúan sangrando, se recomienda aumentar la dosis y administrar factores de la coagulación con el empleo de plasma fresco.

Con referencia a su uso durante el embarazo, en diversas fuentes se cataloga como categoría D; sin embargo, a partir del 2000, la empresa DuPont Pharma la clasifica como X. La utilización de este medicamento conlleva riesgo en todas las etapas del embarazo: en el primer trimestre, una elevada posibilidad de malformación fetal, si bien se considera crítica la exposición entre las semanas 6 y 12, pues se produce la embriopatía warfarinica, cuya aparición está relacionada probablemente con la interferencia en la gammacarboxilación de la osteocalcina u otras proteínas óseas vitamina K dependientes. El síndrome se caracteriza por hipoplasia nasal y lesiones de la epífisis, acompañados de condrodisplasia puntacta. Se han detectado otras anomalías, consistentes en alteraciones del sistema nervioso central, atrofia óptica, hipoplasia de las extremidades en el segundo y tercer trimestres, retardo del desarrollo, convulsiones, escoliosis, sordera, pérdida del cabello, malformaciones cardíacas y muerte.

Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta con riesgo de hemorragia fetal y/o neonatal e incluso placentaria cuando se administran en las últimas semanas del embarazo. Durante la lactancia, a lo largo de mucho tiempo se ha tenido la prudencia de no emplear cumarínicos por el peligro de anticoagulación y hemorragia en el neonato. En otros servicios se han utilizado sistematizando la administración de vitamina K en dosis de 1 mg/día para contrarrestar dicho efecto; sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que no produce efectos en el embrión. Actualmente también se admite amamantar cuando se está administrando acenocumarina; anticoagulante oral de uso en Europa, que solo se elimina en 5 % a través de la leche.

A los efectos, la Academia Americana de Pediatría considera adecuado el uso de warfarina durante la lactancia, pues no se elimina por medio de la leche; en otras fuentes se plantea que está presente en esta última, pero en forma inactiva y que en los perinatos no se han modificado sus tiempos de protrombina (PT).

- **Heparina** ^{1,4,7-9,14-23}

Descrita en 1916 por Mc Lean, no fue hasta 1937 cuando se utilizó en un paciente con embolismo pulmonar. Está constituida por cadenas de polisacáridos compuestos por glucosamida, ácido idurónico y glucurónico en secuencias repetidas. Se obtiene comercialmente del intestino porcino o del pulmón bovino y son preparaciones heterogéneas. Se considera el anticoagulante ideal durante el embarazo, pues no atraviesa la placenta.

Es necesario conocer que la anticoagulación en el embarazo presenta algunas particularidades si se toma en cuenta que durante esta etapa hay un incremento de 40-50 % del volumen sanguíneo, acompañado de aumento de factores de la coagulación y del filtrado glomerular, así como de la excreción renal de heparina y de las proteínas ligadas a esta última. Durante la gravidez, las HNF y HBPM tienen acortada la vida media y el pico de concentración plasmático es más bajo, por lo que suele necesitarse emplear dosis altas y elevar la frecuencia de administración para mantener la anticoagulación efectiva.

La acción antitrombótica de la heparina se debe fundamentalmente a su capacidad de potenciar la de la antitrombina (ATIII), a la que se une mediante una fracción pentasacárida específica, que se encuentra solo en un tercio de la cadena de HNF. La ATIII es considerada

una inhibidora serinproteasa que bloquea la trombina y factor Xa y en menor cuantía otras enzimas. La presencia de heparina produce en la ATIII un cambio estructural que ocasiona una mayor actividad neutralizante, potenciando 1 000 veces más su acción ante una concentración de heparina de 1 UI/mL. Para inactivar la trombina se requieren 13 unidades de sacáridos y solo 5 de sacáridos para la inhibición del factor Xa. Todas las HNF contienen como mínimo 18 sacáridos y un peso promedio de 15 000 daltones.

La heparina ejerce otras acciones antitrombóticas de menor cuantía, como potenciar su propio cofactor II, inducir actividad fibrinolítica por liberación del activador tisular del plasminógeno y cierta capacidad para inhibir la función plaquetaria. Clasifica como el antitrombótico ideal cuando se requiere lograr una rápida anticoagulación, pero toda vez que se conocen algunas de las limitantes de la HNF, es obligado considerar su uso en el medio hospitalario.

De hecho, la cinética de eliminación es compleja mediante un mecanismo raudo y saturable, de captación por células endoteliales, aunque existe otro más lento, pero de primer orden de tipo renal, lo cual hace que su vida media varíe en dependencia de la dosis; por otro lado, tiende a unirse a proteínas plasmáticas, lo que conduce a una gran diversidad de respuestas de un individuo a otro y justifican la necesidad de un control estricto.

Este fármaco, desde que comenzó a emplearse en la clínica, ha resultado eficaz en la profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa, al reducir las secuelas y la mortalidad por esta causa. Las heparinas se comercializan en forma de sales sódicas por vía endovenosa y cálcica por vía subcutánea, aunque en este caso con una acción más lenta. Generalmente se controla la terapéutica con HNF mediante el TPTA, que se tratará de mantener alrededor de 1,5–2,5. Se presentan en bulbos de 5 mL (1 mL = 50 mLg = 5 000 Ud).

Las HBPM se obtienen a partir de la no fraccionada por técnicas cromatográficas, degradación enzimática o modificación química, es decir, se produce una despolimerización de cadenas, con peso promedio de 5 000 daltones. Se ha comprobado que estas solo prolongan moderadamente el tiempo de coagulación, actúan pobremente sobre la trombina y muestran una fuerte inhibición del factor Xa, con una relación expresada como sigue: Inhibición factorXa/inhibición trombina de 3/1 a 5/1, lo cual se compara con el 1/1 de las heparinas no fraccionadas.

Se describe que la longitud de las cadenas de heparina no influye en la potenciación del efecto de la antitrombina sobre el factor Xa; sin embargo, en la acción inhibidora de la trombina es importante la presencia de cadenas largas que pueden unirse a la vez a la ATIII y la trombina hasta formar un complejo terciario. La HBPM tiene, por ende, un contenido de cadenas con menos de 18 sacáridos, de modo que puede plantearse una disociación de actividad:

Antitrombótica - inhibe factor Xa-HBPM

Anticoagulante - inhibe factor IIa-HNF

Solo 25–50 % de las moléculas de HBPM contienen las 13 unidades de polisacáridos necesarios para inhibir la trombina.

Las HBPM presentan elevada biodisponibilidad de 87–98,9 %, absorción lenta con vida media mayor que la HNF, debido a su escasa afinidad por las células endoteliales, con predominio de la eliminación por vía renal, lo cual proporciona una cinética de eliminación regular; esto permite su administración subcutánea en intervalos de 12 a 24 horas, sin

necesidad de control analítico para las dosis terapéuticas, exceptuando pacientes con insuficiencia renal o pesos muy alejados de los promedios, si bien son menos frecuentes los episodios de sangrado, riesgo de trombocitopenia y menos pérdida de la densidad del mineral óseo. Por todo lo expuesto permiten establecer modalidades de tratamiento ambulatorio, que constituyen otra de sus ventajas.

- Complicaciones hemorrágicas

Esta es la complicación más común por el uso de heparina, con una frecuencia aproximada de 0,8 a 2,4 %. Aparece en algunas ocasiones cuando el tratamiento se extiende y suele asociarse a la práctica de procedimientos quirúrgicos y exploraciones cruentas, aunque también en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal y administración de heparina no fraccionada por vía endovenosa, de forma discontinua. Cuando ocurre la hemorragia, es preciso tratarla con dosis equimoleculares de sulfato de protamina, que neutralizan totalmente la actividad antitrombina y anti-Xa de la HNF. El sulfato de protamina se presenta en ampulas de 5 mL (50 mg); pero la dosis que se administre, debe ser disuelta en 100 a 200 mL e inyectarse lentamente en infusión endovenosa durante 20 minutos, puesto que puede producir hipotensión y anafilaxia, de modo que la proporción adecuada es 1 mg de sulfato de protamina por cada 1 mg de heparina inyectado en la última dosis. En el caso de las HBPM resulta poco efectivo, dado que el sulfato de protamina solo contrarresta parcialmente la actividad anti-Xa.

- Complicaciones no hemorrágicas

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es la complicación principal y se presenta en 2 formas: la de tipo I, que se caracteriza por una reducción moderada del número de plaquetas, sin manifestaciones clínicas; se produce en los primeros 4 días, no está mediada por mecanismo inmunológico alguno y su frecuencia es de 10 a 30 % de aparición. La de tipo II se considera una complicación grave, consistente en la reacción de anticuerpos reactivos a la heparina, que interactúan con el factor 4 plaquetario. Depende de la longitud de las cadenas, se presenta en menos de 1-5 %, evoluciona con cifras de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ o menos y hasta 70 % de los pacientes pueden experimentar trombosis arteriales o venosas, con una mortalidad elevada; también recibe la denominación de síndrome del coágulo blanco (WCS), aparece tardíamente (entre 5 - 10 días) y tiene una base inmunológica.

Estas complicaciones exigen una observación de la cifra de plaquetas, que debe ser antes del uso de la heparina y después de ello, en los días 3, 5 y 7.

La administración de heparina con tratamientos prolongados puede producir osteoporosis, sobre todo cuando se utiliza la no fraccionada.

Entre las contraindicaciones para el empleo de heparinas figuran: endocarditis bacteriana, posibilidad de sangrado en el curso de una úlcera gastroduodenal activa, tuberculosis pulmonar y cirugía previa como la del sistema nervioso central, oftalmológica, del oído medio, próstata y punción lumbar, así como la aparición de complicaciones.

- Otros antitrombóticos

Un adelanto científico de estos tiempos es la aparición de nuevos fármacos con menos efectos secundarios, como los inhibidores selectivos de la trombina, entre los que se

encuentran hirudina, alglatroban y bivalirudina.⁷

Fondaparinux: Recientemente, entre los inhibidores del factor Xa se incluye este pentasacárido más pequeño que las HBPM, que tiene mayor biodisponibilidad y vida media, con un efecto más consistente. La dosis recomendada es de 2,5 mg en 24 horas. Entre sus indicaciones figura la tromboprolifaxis, pero en informes actuales se amplían incluso hasta formar parte del esquema terapéutico contra el tromboembolismo pulmonar.^{5,7}

Idraparinux: Heparina de bajo peso molecular con acción inhibidora sostenida del factor Xa, pentasacárido de segunda generación que se une a la antitrombina con gran afinidad y presenta un pico máximo de concentración a las 2 horas, con una vida media de eliminación de 80 horas. Se ha incorporado con éxito a la prevención y tratamiento de los eventos tromboembólicos venosos no complicados. Se administra en inyección semanal, por vía subcutánea y no necesita control de laboratorio. El idraparinux biotinilado es el más empleado, pues produce menos sangrado que el idraparinux.²⁴

Rivaroxabán: Es un anticoagulante moderno de uso oral en tabletas de 10 mg, con un efecto inhibidor selectivo del factor Xa. Acerca de su acción se han efectuado varios estudios comparativos sobre la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, comparado con enoxaparina en pacientes a quienes se ha realizado artroplastia de la rodilla, en los cuales ha mostrado ser más eficaz y con un perfil de seguridad similar entre ambas. Presenta biodisponibilidad de 80 %, alcanza una concentración máxima en 3 horas y vida media de 9 horas. Se administra una vez al día, con excreción renal de 66 % y no se le conoce antídoto.²⁵⁻²⁸

Apixabán: Anticoagulante inhibidor Xa, de uso oral, con biodisponibilidad de 50 %, que alcanza su concentración máxima a las 3 horas con vida media de 9-14 horas, excreción renal de 25 % y administración 2 veces al día. Carece de antídoto.²⁵

Dabigatrán: Es una pequeña fracción de heparina, de peso molecular extremadamente bajo, potente inhibidor de la trombina. Resulta efectiva para la prevención y tratamiento de los fenómenos de trombosis venosa y se encuentra en fase de generalización; se utiliza en el mundo desarrollado después de concluidos múltiples ensayos clínicos. Se presenta en tabletas de 75 y 110 mg, en forma de etexilato de dabigatrán, que pasa rápidamente a su estado activo; su concentración máxima se alcanza a las 2 horas, tiene acción inhibidora de la bomba de protones, se emplea a la dosis de una tableta diaria, no tiene necesidad de controles de laboratorio, su vida media es de 14 a 17 horas, se administra en dosis fija y se excreta por el riñón en 80 %. Se le concede poca acción sobre las plaquetas y tiene escasa interacción con los alimentos y fármacos; tampoco se le conocen antídotos. Este medicamento puede sustituir la warfarina como anticoagulante preferido; se comercializa como Pradaxa en Europa y Pradax en Canadá. La warfarina requiere varios días para garantizar niveles terapéuticos y sus efectos necesitan monitorización; el dabigatrán actúa inmediatamente y no demanda monitorización. Algunos de estos nuevos productos están siendo estudiados aún para responder por su seguridad en el embarazo.²⁵

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTITROMBÓTICOS^{7,24-28}

- Anticoagulantes orales (inhibidores de factores vitamina K dependientes)
- Warfarina

- Acenocumarina
- Sintrom
- Heparinas
 - Heparina no fraccionada (HNF)
 - Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
 - Enoxaparina
 - Nadroparina
 - Tinzaparina
 - Nadioparina
 - Dalteparina
 - Inhibidores del factor Xa
- Fondaparinux
- Idraparinux
- Rivaroxabán
- Apixabán
- Inhibidores directos de la trombina
- Hirudinas
- Argatrobán
- Bivaluridina
- Ximegalatrán
- Lepirudina
- Novastrán
- Dabigatrán
- Antiplaquetarios
- Ácido acetil salicílico
- Inhibidores del receptor del adenosín de fosfato (clopidogrel, ticlopidina)
- Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (fibanes)
- Trombolíticos
- Estreptocinasa
- Urocinasa
- Activador tisular del plasminógeno recombinante
- Derivados del activador tisular del plasminógeno

En pacientes con gran sensibilidad cutánea y alergia a la heparina se ha utilizado el Danaparoid (Organán), heparinoide sintético, a razón de 0,6 mL en jeringuillas de 750 UI Anti /Xa, pero ha mostrado reacción cruzada, aunque mínima, a la heparina, por lo cual se reconoce que el Fundoparinux es el más eficaz en estos casos, según se ha comprobado recientemente en casuísticas norteamericanas.^{7,15}

• TROMBOLISIS ²⁹⁻³¹

Persigue la lisis del trombo, lo que permitirá la reperfusión de los tejidos isquémicos y la corrección de la alteración hemodinámica inducida por la trombosis. Estos fármacos actúan transformando el plasminógeno en plasmina; no obstante, si esa activación tiene lugar en el plasma, la plasmina formada llegará a agotar la antiplasmina circulante y se producirá un estado lítico sistémico, con marcado trastorno de la coagulación, pero si ocurre en el complejo activador-plasminógeno-fibrina, la lisis sistémica será menor y la eficacia trombolítica mayor.

Los fármacos trombolíticos se clasifican de acuerdo con su antigenicidad, especificidad para la fibrina y vida media. Los de primera generación son la estreptocinasa y urocinasa, que poseen muy escasa afinidad por la fibrina, mientras que los de segunda generación, especialmente el activador tisular del plasminógeno y la prourocinasa, presentan alta afinidad y generan una menor actividad sistémica. La estreptocinasa recombinante se utiliza en dosis inicial de 250 000 unidades en 20 minutos y con mantenimiento de 100 000 unidades por 24 horas. Deberá evaluarse un tiempo parcial de tromboplastina activada en 1,5 veces el valor basal en 4 horas.

El t-PA es un fármaco de segunda generación, que posee una alta afinidad por la fibrina y origina una lisis sistémica moderada, con una alta eficacia trombolítica, aunque sus complicaciones hemorrágicas -- básicamente las intracraneales -- impiden utilizar dosis superiores a 100 mg. Otro fármaco trombolítico de nueva generación es la estafilocinasa. Internacionalmente, esta terapia es considerada muy eficaz y tiene indicaciones muy precisas como el infarto agudo del miocardio (IMA), TEP masivo o inestable hemodinámicamente e ictus isquémico agudo. Actualmente es menos empleado en las TVP de las extremidades inferiores, aunque se plantea que si bien se produce un buen efecto flebográfico, no tiene la fuerza suficiente para prevenir el síndrome posflebítico; sin embargo, en obstetricia, los informes son muy limitados y se señala la preocupación por el riesgo potencial de esta terapia y la producción de desprendimiento placentario y muerte fetal. Se ha demostrado que este medicamento no atraviesa la placenta ni produce efectos teratogénicos.

Según Camacho Pulido, ²⁹ en su serie de 20 pacientes con terapia trombolítica, las indicaciones fueron: infarto agudo del miocardio, ictus, TEP con inestabilidad y TVP; de hecho, esta es una de las pocas comunicaciones sobre embarazadas con trombolisis en esta afección.

Hace poco tiempo, el autor principal de este artículo asistió a una gestante con TVP ileofemoral derecha y espasmo arterial concomitante, en quien se utilizó ese tipo de terapia para salvarle la pierna con éxito. De todas maneras, los datos disponibles en la bibliografía médica al respecto en embarazadas, son escasos y controvertidos.

- Tratamiento profiláctico. Dosis ^{7,8,15, 31 - 40}

Heparina de bajo peso molecular (HBPM), ideal por su eficacia en la tromboprofilaxis. Se recomienda la fraxiparine (nadroparina cálcica), a razón de 0,3 mL diariamente (dosis de 2 850 UI antiXa), por lo general disponible en este medio.

Otras HBPM (profilaxis) que pueden indicarse, según *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, son las siguientes (ACOG):

HBPM	Dosis
Enoxaparina	40 mg sc/d
Dalteparina	5000 UI sc/d
Tinzaparina	4500 UI sc/d

Heparina no fraccionada (HNF) alternativa: 1 mL=50 mLg= 5 000 Ud

Dosis: 1 mL sc cada 12 horas en pacientes con peso de 60 kg o menos y cada 8 en aquellas que pesan más de 60 kg.

- Se extiende hasta la total recuperación.
- Reduce en dos terceras partes el tromboembolismo mortal.

La heparina debe utilizarse en la trombopprofilaxis durante 5 días como mínimo en pacientes clasificadas como de mediano riesgo y durante 10 en las de alto riesgo; pero cuando sea necesario **se mantendrá según las necesidades individuales hasta su completa recuperación** (ver clasificación de riesgo en la parte 1).

Este esquema terapéutico, además de proteger bien la salud de gestantes y puérperas, es muy fácil de recordar en la práctica; sin embargo, existen otros que se aplican según el momento del embarazo, recomendados por el ACOG.

Primer trimestre: HNF 5 000 – 7 500 UI sc cada 12 horas

Segundo trimestre: HNF 7 500 – 10 000 UI sc cada 12 horas

Tercer trimestre: HNF 10 000 UI sc cada 12 horas si el TPTa no está prolongado.

- Si cirugía o inducción electiva, administrar la víspera:
HBPM: dosis diaria de 0,3 mL de fraxiparine o la disponible
HNF: Dosis según peso
- Día de la operación o inducción electiva *no administrar heparina* y reanudar terapia con este fármaco en dosis profiláctica durante 4–6 horas después del parto por vía vaginal y durante 6–12 después de la cesárea.
- Se aplicará la terapéutica con heparina según el riesgo, como se explicó anteriormente.
- Si cirugía o inducción de urgencia y trabajo de parto espontáneo, *extremar todas las medidas durante el proceder para que se reduzca el riesgo de ETV, pues no recibieron el beneficio previo de los anticoagulantes profilácticos.*
- Administración de heparina a las dosis recomendadas y en el momento señalado, según la vía del parto.
- Se mantendrá la profilaxis con heparina durante el tiempo indispensable, según lo explicado.

● Tratamiento medicamentoso ^{7-9,15,39,40}

- Tratamiento anticoagulante de ataque:

El tratamiento inicial se realiza con 80 U/kg de heparina no fraccionada (HNF) (considerado idóneo para el ataque), por vía endovenosa, preferiblemente en pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica, y se continúa con dosis de mantenimiento. Se utilizará

heparina fraccionada (HBPM), en dosis terapéutica de entrada en las pacientes restantes. *El obstetra deberá administrar la dosis de ataque y remitir a la gestante a la unidad de cuidados intensivos o intermedia, según localización de la ETV.*

- Tratamiento anticoagulante de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento con la HNF se emplea en una proporción de 18 UI/kg/hora o se continúa con HBPM en dosis terapéutica; en este último caso para lograr la actividad plasmática de 0,6 – 1UI por mL anti/Xa.

Cuando se utiliza el patrón EV (en pacientes seleccionadas) en infusión continua para un mejor control, puede aplicarse durante 7 a 10 días; sin embargo, cuando se emplee HNF, la anticoagulación se evaluará mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPT: 1,5 – 2,5 veces el valor control). El objetivo de la dosis persigue garantizar una actividad plasmática de 0,2 – 0,4 UI/mL.

Es básico el estado de la paciente, pues mientras presente dolor y taquicardia (en la TVP) se encuentra en fase aguda como muestra de mal control, por lo cual puede necesitar un ajuste de la dosis, como también si existe descontrol en el TEP.

Recientemente, el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, basado en estudios farmacocinéticos de las heparinas en el embarazo, recomienda que las HBPM se utilicen en regímenes de 1 a 2 veces al día y la HNF cada 12 horas por vía subcutánea, de manera que a partir de los criterios ya expuestos, aconseja la indicación de 10 000 UI sc de ese fármaco cada 12 horas, en dosis ajustadas según TPTa (rango 1,5 – 2,5), 6 horas después de la inyección.

La HBPM recomendada es la fraxiparine (nadroparina cálcica), por su disponibilidad en hospitales de la provincia de Santiago de Cuba, en dosis terapéutica de 85 UI AXa/kg o la que haya en existencia.

El esquema propuesto como terapéutico se fundamenta en el peso de la paciente, a razón de 0,1 mL/10 kg cada 12 horas, como se indica a continuación:

Peso corporal (en kg)	Volumen de fraxiparine por inyección
40-49	0,4 mL
50-59	0,5 mL
60-69	0,6 mL
70-79	0,7 mL
80-89	0,8 mL
90-99	0,9 mL
Más de 100	1,0 mL

- Otras HBPM se mencionan seguidamente, según el ACOG:

H B P M	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina
	1 mg/kg/12 h	200 U/kg/día	175 U/kg/día

Aunque la acción de la HNF por vía endovenosa se ejerce cada 4 horas, teniendo en cuenta la posible variación de cada paciente, los autores de este documento aconsejan un tiempo más prolongado para decidir si se revierte o no, en pro de una mayor seguridad. Ahora bien, si la HNF había sido administrada antes de las 6 horas de la última dosis al producirse el parto, entonces se impone revertirla con sulfato de protamina; por encima de ese intervalo no será preciso hacerlo, pero siempre debe evaluarse el TPTa.

Se ha señalado que la anticoagulación cerca del momento del parto, es uno de los elementos más debatidos. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* plantea que si está empleando HBPM, puede realizarse la conversión a HNF para acortar la vida media de esta; recomendación que puede concretarse en las últimas semanas o ante la posibilidad de parto inminente, con el propósito de reducir la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas y el riesgo de hematoma peridural o espinal durante la anestesia regional (cabe recordar que es más fácil revertir la HNF). Otra alternativa consiste en detener la anticoagulación e inducir el parto en el término de 24 horas si existen las condiciones clínicas apropiadas. También una recomendación controversial se presenta ante una TVP ileofemoral reciente o TEP, donde algunos autores recomiendan mantener durante el parto bajas dosis plasmáticas de heparina entre 0,1 – 0,2 UI por mL.

Los derivados cumarínicos (warfarina) solo se utilizarán durante el puerperio en la ETV, alcanzando valores de INR entre 2-3, con asolapamiento inicial con heparina.

De hecho, la duración óptima de la anticoagulación continúa siendo incierta, por lo cual se sugieren algunos criterios generales que pueden ayudar a la toma de decisiones.

Duración de la anticoagulación de mantenimiento

A	TVP asociada a factores de riesgo transitorios (embarazo y puerperio). Evaluar según localización	6 - 12 semanas
B	TVP asociada a otros factores de riesgo	3 - 6 meses
C	- Sin otros factores de riesgo	6 meses
TEP	- Con otros factores de riesgo	1 año
D	ETV en presencia de factor de riesgo permanente o hereditario	1 año
E	Enfermedad tromboembólica recurrente	1 año o indefinido

- Tromboembolismo pulmonar ^{4, 31,39,40-45}

Los autores de este artículo estiman necesario emitir algunas consideraciones generales sobre el tratamiento del TEP, puesto que en varias ocasiones han observado desconcierto en el actuar médico en hospitales maternos del territorio. El obstetra debe estar preparado para diagnosticar y proceder inmediatamente con la terapia anticoagulante, pues pelagra la vida de la paciente por la intensidad del cuadro clínico o la demora del traslado a la unidad de cuidados intensivos; por ello han de tomarse las siguientes medidas:

Posición Fowler

Disminuir dolor y/o ansiedad, uso de morfina y si es preciso indicar antiinflamatorio no esteroideo.

Reposición de volumen sanguíneo para mantener presiones de llenado en aurícula derecha.

Ante el cuadro de hipotensión arterial o choque, administrar fármacos vasoactivos: dobutamina en dosis de 8 mcg/kg/minuto. El levophed controla también el descenso de la tensión arterial y el gasto cardíaco, pero no la resistencia pulmonar aumentada.

Se impone utilizar isoproterenol (1-2 mg en 500 mL de dextrosa al 5 %) para disminuir presiones pulmonares y mejorar el gasto o uso de vasodilatadores como la hidralazina o el nitroprusiato, cuidando que no acentúen la hipotensión arterial si está presente; pero este último emplearlo cuando se haya producido el parto, por la posibilidad de impregnación fetal o neonatal, en dosis de 10 mcg cada 10 minutos según respuesta del paciente hasta llegar a cantidades promedios de 40 – 75 mcg/minuto.

Es vital mantener la vigilancia estricta de la mecánica respiratoria. La hipoxemia e hipocapnia presentes obligan a suministrar 3 litros de oxígeno/minuto.

De todos modos, existen criterios clínicos, gasométricos, radiográficos y hemoquímicos, entre otros, que condicionan en cualquiera de las pacientes la indicación de ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración.

VÍA DEL PARTO ^{4,10,39,40}

El parto vaginal siempre es más favorable cuando la paciente ha pasado la fase aguda y se ha cumplido la terapia anticoagulante hasta garantizar su estabilidad, las ileofemorales que presentan mayor riesgo deberán evaluarse individualizando cada paciente. Durante el parto deben usarse las medias de compresión o vendas elásticas, según disponibilidad.

La cesárea se indica en las siguientes condiciones:

1. Presencia de enfermedad tromboembólica central, dada por TEP, o cuando se asocian tromboembolismo venoso profundo y tromboembolismo pulmonar.
2. Existencia de TVP y tratamiento inicial (fase aguda).
3. Mal control clínico, dolor y/o taquicardia a pesar de la terapéutica
4. Trombosis múltiples.
5. Localizaciones del grupo ileofemoral, por un mayor riesgo de TEP, particularmente las derechas, pueden requerir la participación del angiólogo si está durante la fase inicial del cuadro clínico, por la posibilidad de identificar el trombo y realizar la ligadura.

Se recomienda **el alumbramiento activo**, con lo cual se reduce el sangrado en las pacientes que han recibido heparina, en quienes se ha empleado oxitocina y en las que se ha procedido a la tracción del cordón umbilical.

En relación con el tipo de anestesia, la regional está contraindicada durante la anticoagulación para evitar el riesgo de hematoma peridural o espinal, si no se tienen en cuenta las siguientes precauciones. *The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, además de recomendar un bloqueo regional después de 10–12 horas de la última

dosis profiláctica de HBPM o de 24 horas de la dosis terapéutica, sostiene que es posible utilizar anestesia regional después de la HNF a razón de 5 000 UI cada 12 horas por vía subcutánea, pero no lo recomiendan cuando se emplearon dosis de 10 000 UI cada 12 horas o más, aunque insisten en la imperiosidad de individualizar cada paciente.

Las dosis intravenosas de HNF deben ser discontinuadas 6 horas antes de la anestesia regional.

En mujeres escogidas con carácter individual, condiciones cervicales favorables, hemodinámicamente estables y localizaciones distales, en quienes se presume una respuesta en breve tiempo después de la inducción, puede suspenderse la última dosis antes de iniciar el proceder. Alternativamente, si una de ellas prefiere la analgesia epidural durante el trabajo de parto, puede emplearse, pero administrando la última dosis el día anterior.

Durante el puerperio, las pacientes deben comenzar el ciclo de anticoagulación oral con 5 mg diarios de warfarina, asociada a la heparina durante los primeros días, lo cual se conoce como asolapamiento hasta que la primera ejerce el efecto terapéutico entre el tercer y quinto días, que será evaluado mediante el tiempo de protrombina, cuyo rango de tratamiento oscila entre 1,5 y 2,5 veces el valor basal o INR de 2,0 a 3,0 y luego se continúa la terapia solamente con warfarina en dosis de 2-10 mg diarios por vía oral hasta terminar el período de anticoagulación.

Anticoncepción: El riesgo de ETV se incrementa en pacientes que consumen anticonceptivos orales, básicamente con estrógenos, por lo que no deben emplearse en aquellas féminas que previamente han sufrido eventos trombóticos; sobre esa base, las opciones sería acudir al uso de dispositivos intrauterinos, métodos de barrera y píldoras o implantes que solo contengan progestágenos.

Tratamiento quirúrgico ^{4,7,8,39,40}

Puede ser: - Desobstructivo (trombectomía)
- Obliterativo

La terapéutica quirúrgica debe definirse con carácter individual, previa evaluación minuciosa de angiólogos y cirujanos cardiovasculares cuando así se requiera, como en las siguientes situaciones:

- Contraindicación de tratamiento anticoagulante
- Tratamiento anticoagulante mal controlado
- Complicaciones del tratamiento con anticoagulante

Puede ser evaluado en las TVP ileofemorales agudas durante los primeros 5 días de su presentación, pero de forma particularizada.

Tromboflebitis sépticas

Embolia pulmonar en determinadas circunstancias (embolectomía a corazón abierto). Las posibilidades de trombectomía pueden aparecer en determinados sectores cuando esté indicado como en la presencia de un trombo en cavidades derechas o el foramen oval, en émbolos alojados en la arteria pulmonar o en pacientes con tromboembolismo con

inestabilidad hemodinámica donde no se puede mantener la tensión arterial, además existen modalidades de métodos físicos con catéter intravenoso y chorros de solución salina en alta velocidad que fragmentan el trombo, así como métodos químicos en los que se introducen las sustancias trombolíticas directamente por el catéter (trombolisis local).

Cuando el embolismo pulmonar recidiva a pesar de la adecuada anticoagulación o contraindicación de este proceder, se indica la interrupción de la vena cava mediante ligadura, plicatura o filtro; esta última modalidad terapéutica la constituye el empleo de filtro de cava inferior (colocación más frecuente). Existen diferentes modelos, como el de Greenfield, donde se aconseja su colocación primariamente a la altura de la vena suprarrenal; inicialmente esta técnica fue utilizada en gestantes e incluso después en puérperas, aunque también ha resultado exitoso el modelo en pico de pájaro. Con este mecanismo, la embolia recurrente ha sido descrita en 2,7 % y la obstrucción de vena cava en 2,9 %.

CONCLUSIONES

La condición de estado trombofílico en embarazadas y puérperas obliga a su vigilancia estrecha durante este período para detectar la enfermedad tromboembólica venosa.

El seguimiento adecuado de estas pacientes comienza desde la identificación de los factores de riesgo, teniendo en cuenta que el tratamiento profiláctico de la población con riesgo constituye la piedra angular para prevenir los episodios trombóticos.

La anticoagulación terapéutica eficaz está indisolublemente ligada a un diagnóstico precoz y al conocimiento adecuado del anticoagulante a emplear, lo cual incluye su conveniente selección, dosis y vía de administración. Los nuevos anticoagulantes con mayor eficacia y probada seguridad, avizoran una mejor posibilidad para tratar a estas pacientes

El profundo conocimiento de esta entidad y el cumplimiento estricto de su protocolo es una exigencia de los tiempos contemporáneos en el campo de la obstetricia, como única forma de lograr un impacto en la reducción de la mortalidad por la citada afección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Experiencia de 11 años en enfermedad tromboembólica venosa en el periodo grávido puerperal. Rev Cubana Obstet Ginecol 2011;37(3). <http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol37_3_11/gin02311.htm>[consulta: 12 agosto 2011].
2. Dresang L, Fontaine P, Leeman L, King V. Venous thromboembolism during pregnancy. Am Fam Physician 2008;77(12):1709-16. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619081>>[consulta: 20 diciembre 2010].
3. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hombake R, Rodnick J, Tobolic T, et al. Management of venous thromboembolism. A clinical practice guideline from the American College of Physicians of Family Physicians. Ann Intern Med 2007; 146:204-10.
4. Cuenca C, Gómez C, García M, Carbona I, González E, Herrera JA. Enfermedad

- tromboembólica y gestación. Diagnóstico y manejo clínico. Revisión de conjunto. *Toko-Gin Pract* 2009; 68(1):6-12.
5. Pyeritz R. A small molecule for a large disease. *N Engl Med* 2008; 358(26):2829-31.
 6. Reyes Muñoz E, Martínez Huerta N, Ibargüengoitia Ochoa F, Vargas Trujillo S, Vidal González V. Experiencia en el tratamiento de pacientes embarazadas con trombosis venosa profunda en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76(5):249-55.
 7. Martínez Murillo C, Quintana González S. Farmacología de los antitrombóticos. *Gac Med Mex* 2007; 143(1):25-8.
 8. Roca Goderich R, Smith Smith V, Paz Precilla E, Losada Gómez J, Serret Rodríguez B, Llamas Sierra N, et al. Enfermedad tromboembólica venosa. En: *Temas de medicina interna*. 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002:439-48.
 9. Yara Sánchez JE. Enfermedades vasculares periféricas (2008). <http://www.freebooks4doctors.com/pdf/enfermedades_vasculares_perifericas.pdf> [consulta: 20 diciembre 2010].
 10. Couto Núñez D, Nápoles Méndez D, Caveda Gil AE, Díaz Hernández D, Cumbá Tamayo O. Enfermedad tromboembólica y embarazo. *MEDISAN* 2005; 9(2). <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_2_05/san05205.pdf> [consulta: 20 diciembre 2010].
 11. Segal J, Strelff M, Hofmann L, Kathenne T, Bass E. Management of venous thromboembolism. A systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146:211-22.
 12. Páramo JA, Ruiz de Gaona E, García R, Rodríguez P, Lecumberri R. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. Artículos de revisión. *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51(1):13-7.
 13. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M. Postthrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4:734-42.
 14. Almagro Vázquez D. La hemostasia en las complicaciones obstétricas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1997.
 15. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *Pract Bull* 2011; 118(3):718-29.
 16. Monreal Busch M. Indicaciones actuales del tratamiento con heparina. *Rev Clin Esp* 2006; (2):98-9.
 17. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, Ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin. Administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2007; 116:279-84.

18. Simone N, Meroni P, Asta M, Nicuolo F, Alessio M, Caruso A. Pathogenic role of anti-2 glycoprotein 1 antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Human Reprod* 2007; 13(2):189-96.
19. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparina para las mujeres embarazadas con trombofilia adquirida o heredada. *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 2. <<http://www.update-software.com/pdf/CD003580.pdf>> [consulta: 20 diciembre 2010].
20. Attila P. Thromboembolia-antithromboticus. *Kezlebes terhessegben. Orv Hetil* 2011; 152:815-21.
21. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians: evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6):454s-545s.
22. Furiana A. Heparin - induce trombocitopenia occurring in the first trimester of pregnancy successful treatment with lepirudin. A case report. *Hematology* 2006; 91(8):108-9.
23. Ganapathy R, Whitley G, Cartwright J, Dash P, Thilaganatha N. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion. *Hum Reprod* 2007; 22(1):252-7.
24. The van Gogh investigators. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl Med* 2007; 357(11):1105-12.
25. Heiniger AI. Nuevos anticoagulantes. Taller de anticoagulación, Málaga 2009. <<http://www.carloshaya.net/recursoshumanos/files/material/3%BAanticoagulacion/Nuevos%20anticoagulante.pdf>> [consulta: 20 diciembre 2010].
26. Lassen M, Ageno W, Borris LC. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl Med* 2008; 358(26):2776-86. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579812> > [consulta: 20 diciembre 2010].
27. Eriksson B Borris LC, Friedman RJ, Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl Med* 2008; 358(26):2765-75. <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0800374>> [consulta: 20 diciembre 2010].
28. Lohrmann J, Becker R. New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. *N Engl Med* 2008; 358(26). <http://www.orthopaedics.gu.se/digitalAssets/1252/1252565_080626_AticoaAticoagulants_BE.pdf> [consulta: 20 diciembre 2010].
29. Camacho Pulido JA, Jiménez Sánchez JM, Montijano Vizcaíno A, Jurado Lara B, Molina Ortega A de. Infarto agudo de miocardio en gestante a término de 39 semanas tratado con fibrinólisis. *An Med Interna (Madrid)* 2008; 25(1):31-2.
30. Leonhart G, Niestch H, García R, Rodríguez P, Lecumberi R. Diagnóstico y tratamiento de

la trombosis venosa profunda. Rev Med Univ Navarra 2007; 151(1):13-7.

31. Roca Goderich R, Smith V, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Serret Rodríguez B, Llamas Sierra N, et al. Embolismo pulmonar. En: Temas de medicina Interna. 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002:449-57.
32. Fernández Alonso AM, Cruz Martínez M, Carretero Lucena P, Rodríguez García I, Garrigosa Romero L, Vizcaíno Martínez A. Eficacia de la tromboprolifaxis obstétrica. Rev Obstet Ginecol Venez 2008; 68(4):215-21.
33. Otero Candelero R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobo JL, Calderón Sondubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol 2008; (3):160-9.
34. Garrido Martínez MT, Aguayo Canela M, Herrera Carranza J, Chaporro Moreno I, Infante Ferrus M, De la Rosa Báez JA. Adecuación de la utilización de la heparina de bajo peso molecular en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Farm Hosp 2008; 32(5):261-73.
35. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cocheri-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Heparina de bajo peso molecular versus aspirina dosis baja en mujeres con pérdida fetal y un desorden trombofílico constitucional. Rev Chil Obstet Ginecol 2007; 72(3):197-9.
36. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. Hematology 2009. <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2009/1/277>> [consulta: 25 mayo 2011].
37. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. Haematology 2010. <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2010/1/173>> [consulta: 25 mayo 2011].
38. Pettker Ch, Lockwood Ch. Thromboembolic disorders. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. Gabbe. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 5 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.
39. Cunningham EG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III L, Hanth J, Wenstrom K. Enfermedades pulmonares. En: Williams. Obstetricia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2007:1048-53.
40. Krakow D. Medical and surgical complications of pregnancy. Thromboembolic disease. En: Gibbs RS, Parlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Danforth's. Obstetrics and gynecology. 10 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008:290-91.
41. Coronado Mestre RE, Carmenate Martínez L, Rodríguez Hernández J, Toro Aguiar JL. Trombosis venosa profunda en pacientes embarazadas ingresadas en el Hospital Ginecoobstétrico "Dr. Eusebio Hernández", 2000-2005. Rev Cubana Med Intens Emerg 2008; 7(2). <http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol7_2_08/mie09208.htm> [consulta: 25 mayo 2011].
42. Tarbicki A, Charrperson A, Perrier A, Konstantinedes S, Aynelli G, Galie N, et al.

Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29:2276-2315.

43. González Popoca M. Trombosis y embarazo. Rev Hemo Trombo 2008; 2(2-4):121-7.

44. Bates S, Greer I, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2008; 133:844S-886S.

45. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8 th edition). Chest 2008; 133(suppl 6):160S–198S.

Recibido: 26 de agosto de 2011

Aprobado: 27 de agosto de 2011

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", avenida Victoriano Garzón, Santiago de Cuba, Cuba.
Dirección electrónica: danilon@medired.scu.sld.cu