



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

# Utilización de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes embarazadas



Amparo Santamaría<sup>a</sup>, Bernat Serra<sup>b</sup>, María Fernanda López<sup>c</sup>, María Angeles Palomo<sup>d</sup>, Manel Casellas<sup>e</sup>, Esteve Colomé<sup>f,\*</sup>, María Ferreiro<sup>g</sup> y Jordi Fontcuberta<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitari Quirón Dexeus, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

<sup>e</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Scientific Affairs, Laboratorios LEO Pharma S.A., Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Hematología, Hospital de Montecelo, Pontevedra, España

<sup>h</sup> Unitat d'Hemostàsia i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 7 de enero de 2015; aceptado el 10 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2015

### PALABRAS CLAVE

Heparina de bajo peso molecular;  
Embarazo;  
Tromboembolismo venoso;  
Profilaxis;  
Tratamiento

**Resumen** Estudio observacional que valoró la seguridad de heparina de bajo peso molecular (HBPM) administrada para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo.

**Diseño:** Se revisaron retrospectivamente historias clínicas y se recogió el resultado del embarazo y los acontecimientos adversos. El riesgo tromboembólico (ETE) se analizó mediante la clasificación del *Royal College of Obstetrics and Gynaecologist*.

**Resultados:** Se incluyeron 127 pacientes (131 fetos) con edad media de  $32,3 \pm 4,3$  años. La HBPM se indicó por ETEV aguda en 11 (8,6%) pacientes y por profilaxis en 116 (91,4%). En el grupo de profilaxis hubo 38 (30,0%), 49 (38,6%) y 29 (22,8%) pacientes con riesgo de ETEV alto, moderado y bajo respectivamente.

Los nacidos vivos fueron 127 (97%) —19 (15,1%) pretérmino—. Una paciente con déficit de antitrombina desarrolló ETEV. Hubo 25 casos de sangrado (18 [72%] hematomas subcutáneos). **Conclusión:** La HBPM es bien tolerada y segura para la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas del embarazo.

© 2015 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esteve.colome@leo-pharma.com](mailto:esteve.colome@leo-pharma.com) (E. Colomé).

**KEYWORDS**

Low molecular weight heparin;  
Pregnancy;  
Venous thromboembolism;  
Prophylaxis;  
Treatment

**Use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnant women**

**Abstract** This observational study evaluated the safety of low molecular weight heparin (LMWH) for the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in pregnancy.

**Study Design:** The medical records of pregnant women were identified and reviewed retrospectively. Information was extracted on LMWH use, pregnancy outcome, and adverse events. The Guidelines of the Royal College of Obstetrics and Gynaecologists were used to evaluate the thromboembolic risk.

**Results:** Data were collected on 127 pregnancies (131 fetuses); the mean age was  $32.3 \pm 4.3$ . LMWH was prescribed for acute venous thromboembolism in 11 patients (8.6%) and for prophylaxis in 116 (91.4%). For the prophylaxis group, there were 38 (30.0%), 49 (38.6%) and 29 (22.8%) patients with high, moderate and low venous thromboembolism risk, respectively.

There were 127 (97%) live births (19 preterm [15.1%]). In the prophylaxis group, one venous thromboembolism occurred in a patient with antithrombin deficiency. Safety outcomes included 25 cases of bleeding (18 [72%] were injection site hematomas).

**Conclusion:** We found that LMWH was well tolerated and safe for the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications during pregnancy.

© 2015 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La incidencia estimada de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) durante el embarazo ocurre en uno de cada 1.000 embarazos<sup>1,2</sup>. La prevención primaria y el tratamiento de la ETE durante el embarazo son esenciales para reducir la morbilidad materna<sup>3</sup>.

La gestación provoca un aumento de factores procoagulantes y una disminución de la fibrinólisis<sup>4</sup>. Varios factores pueden incrementar significativamente el riesgo de la ETE durante el embarazo, incluyendo la edad mayor de 35 años, la multiparidad, la obesidad, el reposo prolongado, así como la historia personal o familiar de ETE y las trombofilias congénitas o adquiridas<sup>5</sup>. Por lo tanto, los trastornos de hipercoagulabilidad, como la deficiencia de antitrombina, el factor V Leiden homocigoto, las mutaciones del factor II 20210A o las trombofilias combinadas con otros factores de riesgo de ETE requieren trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante el embarazo<sup>6</sup>.

En muchos casos la decisión de iniciar la trombopprofilaxis se toma caso a caso. Tampoco está claramente estipulado cuándo iniciar la trombopprofilaxis, aunque se conoce que la estasis venosa se produce precozmente (a finales del primer trimestre) y alcanza su máximo al final del embarazo<sup>7</sup>. Como resultado, la identificación de las pacientes que se beneficiarían de la profilaxis es difícil. Por otro lado, en mujeres embarazadas hay una preocupación adicional por las potenciales complicaciones obstétricas. Sin embargo, existe controversia en cuanto a utilizarla en estos casos, excepto en el síndrome antifosfolípido<sup>8</sup>.

Las HBPM son el tratamiento de elección para la profilaxis y el tratamiento de la ETE durante el embarazo<sup>9</sup>, pero durante el embarazo se producen cambios fisiológicos como el incremento de la tasa de filtrado glomerular, el incremento del volumen plasmático o la producción de heparinasa placentaria<sup>10,11</sup>, por lo que se sugiere que la farmacocinética y la farmacodinamia de las HBPM pueden también estar alteradas y que podrían no estar bien establecidos los regímenes

de dosificación para la prevención y el tratamiento de la ETE durante el embarazo.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo que analizaba la seguridad de una cohorte de gestantes que recibieron tinzaparina en cualquier periodo del embarazo que incluía datos de embarazadas españolas<sup>12</sup>. El objetivo de este trabajo es presentar el subgrupo de datos de utilización de tinzaparina entre las mujeres españolas.

**Materiales y métodos****Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, multicéntrico y nacional en el que se pretendía estudiar una cohorte de gestantes que recibieron tinzaparina en cualquier periodo del embarazo, administrada en dosis profilácticas o de tratamiento, con el objetivo de determinar la seguridad de este fármaco. El estudio fue promovido por laboratorios LEO Pharma, S.A.

El periodo del estudio comprendía desde enero de 2000 a 2009, y la información extraída de las historias clínicas era anónima. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica de referencia de uno de los hospitales participantes.

**Recogida de datos**

El periodo de tiempo para recoger datos empezaba cuando la tinzaparina se administraba por primera vez durante el embarazo y continuaba hasta 6 semanas después del parto. La revisión se realizó retrospectivamente hasta que las historias clínicas estaban incompletas o la tinzaparina no se utilizaba. Se analizaron datos demográficos maternos, historia obstétrica completa, historia clínica materna, utilización de tinzaparina durante el embarazo, embarazo actual, parto, datos demográficos neonatales, complicaciones neonatales e

incidencia de acontecimientos adversos. En nuestra muestra no se incluyeron diferentes embarazos de una misma mujer.

### Evaluación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Para clasificar a las pacientes en función del riesgo tromboembólico alto, moderado o bajo durante el embarazo se utilizó la clasificación del *Royal College of Obstetrics and Gynaecologist*<sup>5</sup>.

### Análisis estadístico

Estos datos se tabularon por centro y para todo el estudio. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados y según la indicación principal (tratamiento o profilaxis). El grupo de profilaxis incluía aquellos embarazos en los que la tinzaparina se utilizó para la profilaxis de la ETEV, la prevención de abortos de repetición y la prevención de otras complicaciones del embarazo. Los datos se describen con frecuencias y porcentajes para variables categóricas o mediana (percentil 25-75) para continuas. Se utilizó pruebas no-paramétricas para la comparación entre grupos, la prueba de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis para 2 o más de 2 grupos respectivamente. Los contrastes *post-hoc* fueron ajustados por el método de Bonferroni. Se ha utilizado la regresión lineal para evaluar la predicción del efecto anticoagulante. Los resultados se analizaron con el paquete estadístico SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) y el nivel de significación se estableció en el 5% bilateral.

### Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 127 pacientes con una edad media de  $32,3 \pm 4,3$  años. Noventa y dos pacientes (72,5%) habían tenido al menos un embarazo previo representando un total de 198 embarazos. De estos únicamente 80 (40,4%) nacieron vivos, 81 (40,9%) fueron abortos espontáneos y 17 (8,6%) fueron muertes fetales, siendo los 20 restantes (10,1%) abortos terapéuticos o embarazos ectópicos. Las características demográficas se representan en la [tabla 1](#).

A 11 pacientes se les indicó tinzaparina debido a un evento tromboembólico durante el embarazo estudiado, y las 116 pacientes restantes recibieron tinzaparina como profilaxis ([tabla 2](#)).

### Utilización de tinzaparina

La exposición a la tinzaparina se muestra en la [tabla 3](#). El tiempo mediano de inicio del tratamiento fue a las 20 semanas de gestación (rango 1-39). La administración de tinzaparina dentro de las 24 h del parto se realizó en 45 (35,4%) de las pacientes.

Entre las pacientes que recibieron profilaxis, aquellas con riesgo de ETEV elevado recibieron una mayor dosis ( $p < 0,001$ ) ([tabla 4](#)). Asimismo, el tratamiento tendía a iniciarse en fases más tempranas del embarazo en aquellas pacientes que tenían un riesgo de ETEV más elevado ( $p = 0,094$ ), sobre todo cuando comparamos los grupos de

**Tabla 1** Características demográficas de las pacientes

<i>Edad (media <math>\pm</math> DE)</i>	32,3 $\pm$ 4,3
> 35 años (n, %)	44 (34,6)
<i>Peso</i>	69,6 $\pm$ 15,1
<i>IMC (media <math>\pm</math> DE)</i>	25,6 $\pm$ 5,3
> 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	19 (15,0)
<i>Fumadora (n, %)</i>	13 (10,2)
<i>Antecedentes de ETEV (n, %)</i>	43 (33,9)
<i>Fecundación in vitro</i>	9 (7,1)
<i>Trombofilia (n, %)</i>	66 (52,0)
Déficit antitrombina	4 (3,1)
Déficit proteína S	9 (7,1)
Factor V Leiden	19 (15,0)
Protrombina G20210A	12 (9,4)
Déficit proteína C	4 (3,1)
Resistencia proteína C	1 (0,8)
Desconocido/familiar	15 (11,8)
Homocisteinemia	6 (4,7)
<i>Ac. antifosfolípido (n, %)</i>	11 (8,7)
<i>Embarazos previos (n, %)</i>	92 (72,5)
Multiparas ( $\geq$ 3)	6 (4,7)
<i>Complicaciones obstétricas (n, %)</i>	8 (6,3)
Preeclampsia	5 (3,9)
Aborto placentario	3 (2,4)
<i>Uso concomitante de ácido acetilsalicílico (n, %)</i>	21 (16,5)
<i>Síndrome varicoso</i>	3 (2,4)
<i>Infarto de miocardio</i>	1 (0,8)
<i>Accidente vascular cerebral</i>	1 (0,8)
<i>Paraplejía</i>	1 (0,8)

alto y moderado riesgo ( $p = 0,043$ ). Cuando seleccionamos las 11 pacientes cuya indicación principal fue el tratamiento de una ETEV durante el embarazo estudiado, solo 5 (45,5%) tenían antecedentes previos de riesgo de ETEV elevado.

Entre las 18 pacientes a las que se les indicó la tinzaparina únicamente para la prevención de abortos previos o complicaciones obstétricas, y que no tenían anticuerpos antifosfolípido, el tiempo mediano (IQ 25-75) de inicio del tratamiento fue significativamente anterior al del resto de la población (9,5 semanas [6,9-19,4]) y las dosis fueron significativamente inferiores (64,3 UI/kg [58-71,2]). La utilización concomitantemente de ácido acetilsalicílico se prescribió en 8 (44,4%) pacientes. En cambio, entre las 11 pacientes con anticuerpo antifosfolípido el tiempo mediano [IQ 25-75] de inicio de

**Tabla 2** Motivos para la prescripción de tinzaparina durante el embarazo

Tratamiento de la ETEV	11 (8,7)
Profilaxis de la ETEV	87 (68,5)
Prevención del aborto recurrente	28 (22,0)
Prevención de otras complicaciones del embarazo	15 (11,8)
Otras	20 (15,7)
Las pacientes podían tener más de un motivo de prescripción	

**Tabla 3** Características en la utilización de tinzaparina durante el embarazo

	Grupo tratamiento N = 11	Grupo profilaxis N = 116
<b>Dosis inicial diaria de tinzaparina, UI</b>		
Mediana	10.000	4.500
Rango	3.500-28.000	2.500-20.000
Frecuencia de administración (n, %)	10 (90,9)	115 (99,1)
<b>Dosis inicial por trimestre</b>		
Primer trimestre n (%)	6 (54,5)	42 (37,5)
Mediana (UI)	10.000	4.500
Rango	10.000-15.000	3.500-18.000
Segundo trimestre n (%)	2 (18,2)	42 (37,5)
Mediana (UI)	6.750	4.500
Rango	3.500-10.000	2.500-20.000
Tercer trimestre n (%)	3 (27,3)	28 (25,0)
Mediana (UI)	10.000	4.500
Rango	4.500-28.000	2.500-16.000
<b>Dosis promedio diaria</b>		
Mediana (UI)	11.041	4.500
Rango	3.500-21.818	2.500-20.000
<b>Duración tratamiento durante el embarazo</b>		
Mediana (días)	125	133
Rango	26-246	10-272
<b>Última dosis entre las 24 h antes del parto</b>		
N (%)	4 (36,4)	41 (35,3)
Mediana (UI)	10.000	4.500
Rango	4.500-10.000	2.500-20.000
<b>Horas desde la última dosis hasta el parto</b>		
Mediana (horas)	23,5	14
Rango	18-24	4-24

od: una vez al día; UI: unidades internacionales.

tratamiento fue a las 18 semanas (5,5-20,9) y las dosis fueron superiores (165 UI/kg [142,8-198,1]). El ácido acetilsalicílico se prescribió en 9 pacientes (81,8%).

Se realizaron determinaciones de actividad anti-Xa en 62 pacientes (48,8%). El 90% de las determinaciones de actividad anti-Xa en las pacientes que recibieron dosis profilácticas (< 100 UI/kg) estuvieron comprendidas entre 0,14 y 0,63 UI/ml. Se observó una gran dispersión y no existía correlación entre las dosis utilizadas y la concentración plasmática obtenida (fig. 1A). La concentración de actividad anti-Xa en el segundo trimestre fue similar a la obtenida en el tercer trimestre, y la dosis ligeramente superior en el último trimestre (fig. 1B). Las determinaciones de la actividad anti-Xa motivaron un cambio en la dosificación en 5 de las 22 pacientes (22,7%).

En el grupo de pacientes con dosis terapéuticas el 90% de las determinaciones de actividad anti-Xa estuvieron comprendidas entre 0,3-0,95 UI/ml. Tampoco se observó correlación entre la dosificación y su concentración plasmática (fig. 2A). En este subgrupo de población la concentración de actividad anti-Xa fue superior en el primer trimestre comparado con el segundo y tercer trimestres (fig. 2B). Las determinaciones de actividad anti-Xa motivaron un cambio en la dosis única diaria durante el embarazo en 17 de las 40 pacientes (42,5%).

#### Detalles del parto y resultados del embarazo

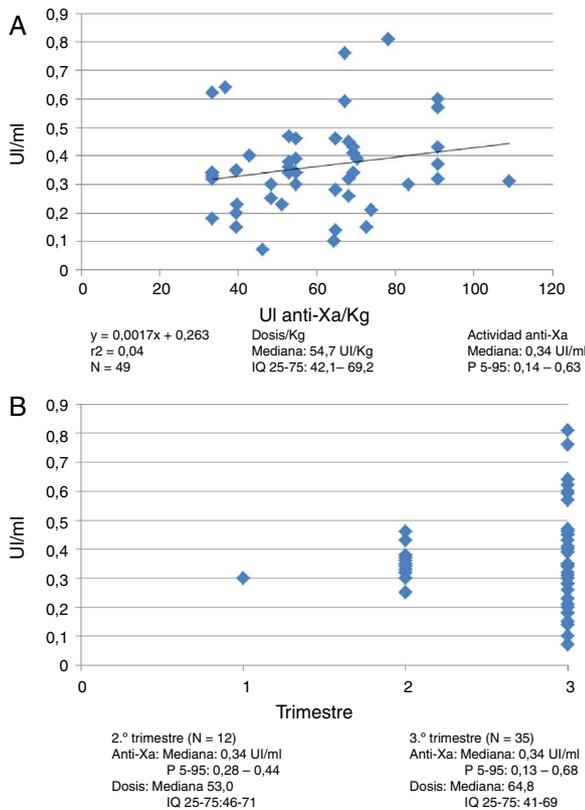
El parto fue inducido en 54 casos (42,5%), espontáneo en 65 (51,2%) y no se disponía de datos en los 8 restantes (6,3%). Este fue vaginal en 86 pacientes (67,7%), requiriendo asistencia con fórceps o ventosa en 13 (10,2%) y 6 (4,7%) pacientes respectivamente. La cesárea se practicó en 39 pacientes (30,7%) y no se obtuvieron los detalles del parto en 2 pacientes (1,6%). Únicamente en 47 pacientes se pudieron obtener datos de sangrado durante el parto y 43 (91,5%) tuvieron pérdidas inferiores a los 500 ml de sangre, y en únicamente 2 (4,2%) se observaron pérdidas iguales o superiores a 1000 ml (una de ellas recibió dosis terapéuticas dentro de las 24 h antes del parto).

De los 127 embarazos 4 fueron gemelares. El número de nacidos vivos fue de 127 (97%) siendo 19 partos pretérmino

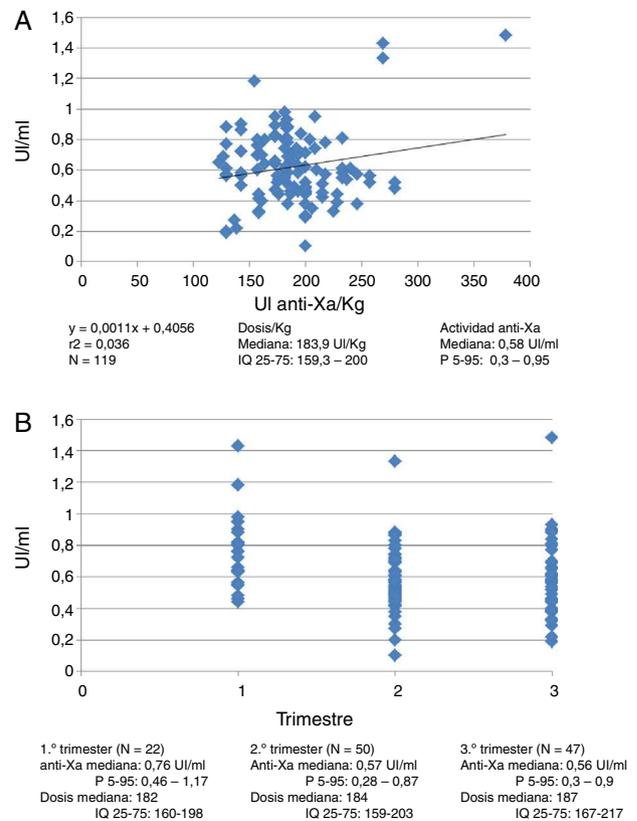
**Tabla 4** Valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según las guías del *Royal College of Obstetrics and Gynaecologist* y utilización de tinzaparina

	Dosis inicial (UI anti-Xa) (mediana P25-P75)	p	Dosis/kg (UI anti-Xa) (mediana P25-P75)	p	Inicio semana embarazo (mediana P25-P75)	p
Pacientes con riesgo alto	10.000 (4.500-14.000)	< 0,001	159,1 (62,9-186,7)	0,001	14,9 (6,6-22,1)	0,094
Pacientes con riesgo moderado	4.500 (4.500-10.000)		75,0 (54,8-163,3)		21,4 (10,6-28,0)	
Pacientes con < 3 factores de riesgo	4.500 (2.500-4.500)		62,5 (52,2-72,6)		20,4 (12,3-30,1)	
Pacientes con ETEV	10.000 (7.250-10.000)		158,7 (82,3-166,7)		10,4 (6,1-26,6)	

Pacientes con riesgo alto 38 (30,0%); con riesgo moderado 49 (38,6%); con menos de 3 factores menores 29 (22,8%); con ETEV durante el presente embarazo 11(8,6%).



**Figura 1** A. Diagrama de dispersión de los niveles de actividad anti-Xa en función de la dosis de tinzaparina por kg en las pacientes que recibieron dosis inferiores a 100 UI antiXa/kg. B. Se representan las mismas determinaciones de actividad anti-Xa en función del trimestre en el que se determinaron. En la parte inferior de la figura se describen los estadísticos del segundo y tercer trimestre.



**Figura 2** A. Diagrama de dispersión de los niveles de actividad anti-Xa en función de la dosis de tinzaparina ajustada al peso las pacientes que recibieron dosis superiores a 100 UI antiXa/kg. B. Se representan las mismas determinaciones de actividad anti-Xa en función del trimestre en el que se determinaron. En la parte inferior de la figura se describen los estadísticos en cada trimestre.

(15,1%) y se produjeron 2 (1,5%) anomalías congénitas (comunicación interauricular y retrognatia). Únicamente se produjeron 2 abortos espontáneos (1,5%), siendo uno antes de las 12 semanas y 2 muertes fetales (1,5%).

**Acontecimientos adversos**

En la *tabla 5* se documentan los acontecimientos adversos (AA) y su relación causal con tinzaparina. Se notificaron 47 acontecimientos adversos en 30 embarazos (23,6%), de los cuales 16 AA en 11 embarazos (8,7%) fueron considerados como graves, y de estos 5 AA en 5 embarazos (3,9%) se clasificaron como graves y posible o probablemente relacionados con la tinzaparina. Una paciente con peso extremadamente bajo tuvo una fractura osteoporótica. No hubo muertes fetales ni trombocitopenia inducidas por tinzaparina, ni hematomas espinales.

En la historia clínica se recogían hematomas o equimosis en el punto de inyección en 18 embarazos (14,2%). La incidencia de hematomas/sangrado ocurrió en 3 embarazadas del grupo de tratamiento (27,3%) y en 22 del grupo de profilaxis (19,0%). En las 17 pacientes con complicaciones hemorrágicas o hematomas en las que se disponía de la dosis

ajustada al peso, 12 (70,6%) recibían dosis superiores a 100 UI/kg y 5 (29,4%) recibían dosis inferiores a 100 UI/kg.

**Discusión**

La enfermedad tromboembólica venosa es una causa importante de morbilidad durante el embarazo. A pesar de ello carecemos de estudios prospectivos bien diseñados, y las recomendaciones de la mayoría de las guías disponibles están basadas en extrapolación de datos obtenidos fuera de la gestación. Como la administración de HBPM para la profilaxis primaria de la ETEV durante el embarazo no está bien establecida, el estudio registró la utilización de tinzaparina en la práctica médica habitual<sup>12</sup>.

La evaluación beneficio-riesgo es más importante en las situaciones donde la indicación de las HBPM es más controvertida, como ocurre en las mujeres con trombofilia, sin antecedentes de ETEV y con antecedentes de problemas obstétricos graves<sup>13,14</sup>. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con trombofilia hereditaria o con síndrome antifosfolípido ascendió al 60,7% de las pacientes. El factor V Leiden y el déficit del gen de la protrombina fueron las más comunes.

**Tabla 5** Datos de seguridad maternos clasificados por relación de causalidad y gravedad según el grupo de expertos

	Acontecimientos adversos		Acontecimientos adversos graves		
	Notificados	Relacionados	AE graves	Posible	Probable
<i>Embarazos con AA</i>	30		11		
<i>N.º AA notificados</i>	47	25	16	3	2
<i>EDEV</i>	1	-	1	1	-
<i>Desprendimiento placenta</i>	2	.	2	-	-
<i>Retención de placenta</i>	1	-	-	-	-
<i>Preeclampsia</i>	1	-	1	-	-
<i>Dermatitis alérgica</i>	1	1	1	1	-
<i>Osteoporosis/fractura</i>	1	1	1	-	1
<i>Colestasis</i>	2	-	2	-	-
<i>Aborto espontáneo</i>	1	-	1	-	-
<i>Muerte fetal</i>	1	-	1	-	-
<i>Hiperestesia</i>	1	1	-	-	-
<i>Trombocitopenia</i>	0	-	-	-	-
<i>Otros</i>	10	-	5	-	-
<i>Cualquier sangrado/hematoma</i>	25		2	-	-
Hematoma/equimosis punto inyección	18	18	-	-	-
Sangrado ginecológico/posparto	5	3	1	1	-
Hematoma herida quirúrgica	2	2	1	-	1

Aunque se trataba de embarazos de alto riesgo, el porcentaje de fetos muertos y abortos espontáneos fue tan solo del 3%, y no se produjo ningún caso de muerte neonatal. Estos datos son incluso inferiores a los observados en la población española<sup>15</sup>. No hubo ninguna hemorragia neonatal y las anomalías congénitas que se produjeron fueron consideradas no relacionadas con la tinzaparina, lo cual concuerda con las tasas esperadas en la población general<sup>16</sup> y con el hecho de que las HBPM no atraviesan la barrera placentaria.

Por lo que respecta a la hemorragia posparto la frecuencia con la que se observó fue compatible con la indicada en estudios previos<sup>3</sup>, a pesar de que se realizaron un 30% de cesáreas. Se produjo una fractura clavicular en una paciente que tenía un índice de masa corporal muy bajo. Se consideró probable que tinzaparina en combinación con otros factores de riesgo significativos estuviera involucrada en la fractura osteoporótica<sup>12</sup>. La osteoporosis se ha descrito con otras HBPM, mientras que otros estudios no han observado cambios sustanciales en la densidad mineral ósea<sup>3,12</sup>.

En nuestro estudio se observó un buen cumplimiento con las guías del RCOG<sup>5</sup>, ya que el 77,2% de las pacientes tenía riesgo alto o moderado de EDEV. El hecho de que la tinzaparina se prescribiera también para otras indicaciones controvertidas, como síndrome varicoso, la prevención del aborto o para otras complicaciones obstétricas puede explicar su utilización en pacientes sin riesgo de EDEV. También se observó que las pacientes que tenían un mayor riesgo de EDEV recibían dosis más elevadas, aunque se apreciaba una enorme variabilidad en la dosificación. Esta variabilidad se debe a que la estratificación del riesgo, la variabilidad de la población y la evidencia en la dosis recomendada es difícil en esta población, porque no hay ensayos clínicos controlados con un poder estadístico suficiente<sup>17</sup>. La misma variabilidad se observó en las pacientes con riesgo moderado.

Teniendo en cuenta la incidencia de EDEV en esta población con antecedentes de embarazos de alto riesgo, el reducido tamaño de muestra del estudio y la naturaleza

retrospectiva del mismo no puede evaluarse con exactitud la eficacia antitrombótica. No obstante, la frecuencia de EDEV en los grupos de tratamiento y profilaxis es comparable a la descrita en una revisión sistemática previa<sup>3</sup>, en la que el 1,15% y el 0,86% de las mujeres embarazadas presentaron una EDEV mientras recibían una HBPM para el tratamiento o profilaxis, respectivamente<sup>3,12</sup>.

En nuestro estudio 11 pacientes recibieron tinzaparina para el tratamiento de un nuevo episodio de EDEV. El nuevo episodio ocurrió durante la primera mitad del embarazo en el 54,5% de las pacientes, que es similar a lo observado por otros autores<sup>18</sup>. Esto también apoya el concepto de la EDEV como enfermedad compleja, y que no siempre viene precedida por factores predisponentes<sup>5</sup>, pero no podemos descartar que hubiese múltiples factores de riesgo combinados que no se hubiesen recogido en la historia clínica<sup>19</sup>.

Para las dosis inferiores a 100 UI anti-Xa/kg parece que el nivel de actividad antiXa obtenido fue superior a 0,14 para el 90% de las pacientes. Con dosis mayores a 100 UI anti-Xa/kg, el 90% de las pacientes tuvieron niveles entre 0,3 y 0,95 UI/ml. Estos datos son similares a los observados en otros estudios<sup>11</sup>, y no se observó una correlación entre la dosificación y los niveles plasmáticos de actividad anti-Xa. No existen evidencias que establezcan una correlación entre un rango de actividad anti-Xa y el efecto clínico (retrombosis o sangrado). Por tanto, la elección de un rango terapéutico es arbitrario. Además, otras acciones de las HBPM, como la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular<sup>20</sup>, la formación de trombina *in vivo* (por ejemplo complejo trombina antitrombina) o el potencial de trombina endógena pueden también dar información de la actividad anticoagulante que únicamente la actividad anti-Xa<sup>21,22</sup>. Las guías del RCOG<sup>5</sup> únicamente sugieren la monitorización en casos de pesos extremos, falta de respuesta terapéutica o cuando existen complicaciones.

Durante el embarazo el incremento del aclaramiento de creatinina puede afectar la farmacocinética de las HBPM,

que podría disminuir la vida media. Las HBPM con menor eliminación renal podrían estar menos influenciadas por estos cambios del aclaramiento renal del embarazo<sup>23</sup>. Por lo tanto, parece razonable que no sea necesario modificar la frecuencia de dosificación de la tinzaparina durante el embarazo.

En este estudio participaron hematólogos y ginecólogos expertos en el manejo de embarazadas de riesgo tromboembólico, y utilizaron pautas terapéuticas de tinzaparina basándose en su juicio clínico. Aunque las guías clínicas pueden ser de gran ayuda, obviamente la decisión de prescribir una pauta terapéutica basándose en los factores de riesgo no pueden cubrir todas las situaciones clínicas durante el embarazo. En algunos casos clínicos difíciles el juicio clínico del médico experto es esencial en estas pacientes. Sin embargo, el uso rutinario de guías de evaluación del riesgo ofrece una evaluación racional en embarazos de alto riesgo de ETEV.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

El estudio fue financiado por los laboratorios LEO Pharma, S.A.

## Conflicto de intereses

Amparo Santamaría, Manel Casellas y Jordi Fontcuberta han trabajado como consultores de laboratorios LEO Pharma S.A.

Esteve Colomé es empleado de Laboratorios LEO Pharma S.A.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Martinelli I, de Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 2002; 87:791–5.
- Dizon-Towson D. Pregnancy-related venous thromboembolism. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45:363–8.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106:401–7.
- Clark P, Brennan J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1998;79:1166–70.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline N.º 37a. November 2009. London: RCOG [consultado 5 Feb 2014]. Disponible en: <http://bit.ly/Qefjyo>.
- Kher A, Bauersachs R, Dalsgaard Nielsen J. The management of thrombosis in pregnancy: Role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2007;97:505–13.
- Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: A meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:265–71.
- Chaleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P, Laporte S, Decousus H, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: A prospective cohort of 2,736 women. *Thromb Res.* 2008;122:478–84.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. *Chest.* 2012;141 Suppl 2:691s–736s.
- Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1113–7.
- Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:495–501.
- Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: An international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159:293–9.
- Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? *Thromb Res.* 2013;131 Suppl 1:S25–7.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132:171–96.
- Protocolos asistenciales en obstetricia: aborto espontáneo. Julio 2010 [consultado 16 Abr 2014]. Disponible en: <http://blog.utp.edu.co/maternoinfantil/files/2012/04/Aborto-espontaneo-1-trimestre.pdf>
- Salvador Peral J, García-Miñaur Rica S, Caballín Fernández MR, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez N, García López E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr.* 1998;48:575–82.
- Knight M. Antenatal pulmonary embolism: Risk factors, management and outcomes. *Br J Obstet Gynaecol.* 2008;115:453–61.
- Gherman RB, Goodwin TM, Leung T, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94:730–4.
- Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:203–7.
- Bendz B, Andersen TO, Sandset PM. Dose-dependent release of endogenous tissue factor pathway inhibitor by different low molecular weight heparins. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11:343–8.
- Yoneda M, Brosnan JF, Norris LA, Bonnar J. The effect of LMWH (tinzaparin) on coagulation and fibrolytic activation in pregnant women at risk of thrombosis. *Thromb Res.* 2006;117:283–90.
- Ismail SK, Norris L, Muttukrishna S, Higgins JR. Thrombin generation post elective caesarean section: Effect of low molecular weight heparin. *Thromb Res.* 2012;130:799–803.
- Smith MP, Nielsen J, Elleman-olesen M, Stinson J. A comparison of the PK/PD of tinzaparin in pregnant women and in non-pregnant healthy volunteers. *Thromb Res.* 2007;119 Suppl 1:S115.