

## Documentos

# ANTICOAGULACIÓN Y EMBARAZO

Hugo Salinas P.<sup>1</sup>, Benjamín Naranjo D.<sup>1</sup>, Beatriz Retamales M.<sup>a</sup>, Arlette Adauy E.<sup>1</sup>, Carolina Lara F.<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

<sup>a</sup>Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

## RESUMEN

Se comentan los aspectos clínicos del tratamiento anticoagulante en la paciente embarazada.

**PALABRAS CLAVES:** *Anticoagulantes, trombosis, trombofilia, embarazo*

## SUMMARY

The clinical aspects of the anticoagulant treatment in pregnant patient are commented.

**KEY WORDS:** *Anticoagulants, thrombosis, thrombophilia, pregnancy*

## INTRODUCCIÓN

El embarazo humano normal se asocia con alteraciones importantes en todos los componentes de la triada de Virchow, de tal forma que el efecto procoagulante se vuelve dominante (1). El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad en el que se puede incrementar hasta en cinco veces el riesgo de eventos tromboembólicos (2). Los cambios en el sistema de coagulación comienzan en el momento de la concepción y sólo terminan 8 semanas postparto (3).

En mujeres con trombofilia, el riesgo durante el embarazo se incrementa hasta el doble de un embarazo normal (4). También poseen riesgo aumentado de desprendimiento placentario, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal in útero y probablemente aborto (5).

La terapia anticoagulante se indica durante el embarazo para la prevención y tratamiento del embolismo sistémico en pacientes portadoras de válvulas cardíacas mecánicas y valvulopatías con fibrilación auricular (6.) Habitualmente también,

para la prevención de complicaciones durante el embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y otras trombofilias que han presentado complicaciones con anterioridad (7).

El objetivo de esta comunicación es presentar los aspectos básicos del tratamiento anticoagulante durante el embarazo.

## Indicaciones de anticoagulación

A pesar del aumento del riesgo de trombosis durante el embarazo y posparto, la mayoría de las mujeres no requieren anticoagulación. Aunque algunos expertos recomendarían tromboprolifaxis en todas las embarazadas con trombofilia hereditaria, la anticoagulación no es necesaria si no existe historia personal de tromboembolismo o una mala historia obstétrica (7). Las excepciones son las mujeres con deficiencia de antitrombina, mutación homocigota para el factor V de Leiden, mutación homocigota para el gen de protrombina G20210A o heterocigota para ambas mutaciones (heterocigota compuesta) (8). En la mayoría de

los casos restantes, los riesgos del uso de anticoagulantes prevalecen por sobre sus beneficios. Si bien, no se han desarrollado grandes estudios clínicos para demostrar los beneficios maternos y/o fetales de la anticoagulación, algunas condiciones tienen indicaciones de distintos niveles (Tabla I) (7,9).

### Terapia anticoagulante durante el embarazo

Los anticoagulantes disponibles para el tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo arterial incluyen: tratamiento anticoagulante oral, heparina, heparino-símiles (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y heparinoides) y antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico. Los inhibidores directos de la trombina como la hirudina, atraviesan la placenta y sus efectos no han sido estudiados en profundidad durante el embarazo.

**Anticoagulantes orales.** Los anticoagulantes orales comprenden dos grupos; las indandionas y los derivados cumarínicos. Ambos son antagonistas de la vitamina K (que actúa como cofactor de la síntesis hepática de los factores II, VII, IX, y X).

La warfarina se indica en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas (7), alcanza concentraciones máximas en 90 minutos y tiene una vida media de 36-42 horas (10). El nivel de anticoagulación estable se alcanza tras 5 vidas medias (8 días) siendo el factor X el último en alcanzar un nivel estable. Atraviesa la placenta, y su acción se monitoriza mediante el INR (international normalized ratio). Los riesgos asociados a los anticoagu-

lantes orales se presentan principalmente durante la segunda mitad del primer trimestre del embarazo (embriopatías) y periparto (hemorragias maternas y fetales). Dentro de los riesgos asociados se encuentran el aborto (11-15,18,19), la muerte fetal in útero (11,14,15,18), la embriopatía warfarínica (12-16) (con hipoplasia nasal y displasia puntuada de las epífisis de los huesos largos como hallazgos característicos), hemorragia intracraneal y secuelas neurológicas (20). El riesgo combinado de estas anomalías es de un 6,4% (14) y parece ser dosis dependiente (21). Las anomalías del sistema nervioso central, a diferencia de la embriopatía warfarínica, no tienen relación con el trimestre del embarazo en que se administra el anticoagulante (22). Debido a que los derivados cumarínicos atraviesan la placenta, el efecto anticoagulante también se produce a nivel fetal. Se emplean en mujeres con válvulas mecánicas a pesar de la contraindicación para su uso en embarazadas, puesto que la trombosis valvular que tiene gran morbimortalidad, se ha reportado inclusive con uso de altas dosis de heparina (23).

**Heparina no fraccionada.** La heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos cuyo peso molecular varía entre 3000 y 30000 daltons (5). Actúa potenciando a la enzima antitrombina III y, a diferencia de la heparina no fraccionada, no tiene mayor efecto sobre la trombina. Se puede administrar por vía endovenosa o subcutánea. Durante el embarazo alcanza su máxima actividad a las dos horas y se monitoriza mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada (24). Por su peso molecular no posee paso placentario (25,26) y no se han demostrado

Tabla I

#### INDICACIONES DE DISTINTOS NIVELES DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES EMBARAZADAS

<i>Anticoagulación a full dosis (ajustada)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombosis actual</li> <li>- Necesidad de coagulación permanente</li> <li>- Síndrome antifosfolípido con historia de trombosis</li> </ul>
<i>Anticoagulación a full dosis o a dosis intermedia o moderada</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia de antitrombina</li> <li>- Mutación homocigota para el factor V de Leiden</li> <li>- Mutación homocigota para el gen de protrombina G20210A</li> <li>- Heterocigocidad compuesta para ambos genes</li> </ul>
<i>Tromboprolifaxis con bajas dosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedente de trombosis sin evento desencadenante</li> <li>- Síndrome antifosfolípido con mala historia obstétrica como único criterio clínico</li> <li>- Trombofilia y mala historia obstétrica</li> </ul>
<i>Observación estricta</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedente de trombosis en el contexto de factores de riesgo transitorios</li> <li>- Trombofilia sin antecedentes de trombosis</li> </ul>

efectos adversos fetales (5). Se indica para tratamiento y profilaxis de eventos tromboembólicos (7). El uso de heparina aumenta significativamente el riesgo de los eventos trombóticos, en particular durante el momento crítico del traslape de heparina al tratamiento anticoagulante. De esta manera, algunos autores recomiendan el uso exclusivo de anticoagulantes orales durante el primer trimestre (27). Es importante no confundir la trombocitopenia benigna transitoria del inicio de la administración de heparina con la trombocitopenia inducida por heparina, que ocurre en un 3% de las pacientes (28). Esta es una reacción mediada por IgG y que requiere del reemplazo de la heparina por otro anticoagulante, en cuyo caso se recomienda el uso de danaparoides sódico (29). En la osteoporosis inducida por heparina se observa disminución del hueso esponjoso por medio del descenso de su formación y aumento de su reabsorción (30). Este efecto pareciera ser dosis dependiente y no reversible en forma rápida por secuestro de heparina por parte del tejido óseo (31).

*Heparinas de bajo peso molecular.* Son derivadas de la depolimerización química o enzimática de preparados de heparina no fraccionada, y tienen un peso molecular de 4000 a 6000 daltons (32). Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se indican para tratamiento o profilaxis de eventos trombóticos (7). Se administran de manera subcutánea. Alcanzan su nivel máximo a las 4 horas durante el embarazo (33,34), con una vida media de 4 a 5 horas (35). Se monitorizan mediante la cuantificación de niveles de antifactor Xa, no poseen traspaso placentario (26,36,37) y no se les asocian efectos adversos fetales (38). Tienen mayor actividad contra el factor Xa, y se unen menos a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, con lo que aumentan su biodisponibilidad, vida media y actividad anticoagulante. Por su mayor vida media deben ser discontinuados 24 horas antes del parto electivo, para permitir la anestesia neuroaxial (7).

*Antiplaquetarios.* El uso de ácido acetilsalicílico en dosis de 75 a 162 mg /día es considerado seguro en el embarazo. Se recomienda adicionar al régimen en pacientes con prótesis valvular de alto riesgo (39, 40) y en pacientes con síndrome antifosfolípidos (41).

### Esquemas de anticoagulación

El esquema de anticoagulación elegido debe ser ajustado de acuerdo a las características de cada paciente. Una mujer que debe recibir anti-

coagulación de por vida, debería cambiar de anticoagulante oral a HBPM antes del embarazo o precozmente tras la concepción. El problema del traslape previo al embarazo es la incomodidad de la administración de heparinas y los riesgos asociados a su uso a largo plazo. Con el traslape tras la concepción, la vida media de la warfarina es de 36 a 42 horas (10) y puede permanecer en la circulación materna por varios días, aumentando el riesgo de aborto y anomalías congénitas.

Las mujeres que no reciben anticoagulación de por vida, pero que son candidatas a trombofilaxia durante el embarazo, deberían empezar prontamente la terapia profiláctica tras la concepción. Constituyen una excepción las mujeres bajo programas de inducción de ovulación, dado que se ha visto que éstos aumentan el riesgo de trombosis, y por tanto, debiesen iniciar la trombofilaxia al momento de la inducción.

La warfarina es segura hasta la semana 6 del embarazo, siendo conveniente reemplazarla por algún tipo de heparina entre la semana 6 y 12, para evitar el riesgo de embriopatía warfarínica, y luego volver a la heparina 2 semanas previo al parto. En el caso de la heparina no fraccionada, la vida media es de 5 horas, por lo que se recomienda su utilización en el período periparto. Se sugiere mantener la anticoagulación postparto por al menos 4 a 6 semanas.

En suma, las distintas alternativas de anticoagulación durante el embarazo ofrecen ciertas ventajas y desventajas respecto de las otras, siendo lo más significativo, que la heparina ofrece protección al feto, pero aumenta el riesgo materno, mientras que los anticoagulantes orales protegen a la madre pero agravan el riesgo fetal (12).

### CONCLUSIÓN

A pesar del mayor riesgo trombosis en embarazo, los anticoagulantes no se indican rutinariamente, ya que generalmente los riesgos superan sus ventajas. La excepción a esto, son las mujeres que tienen indicación de anticoagulación de por vida y/o mujeres con historia de trombosis o de trombofilia. En estas últimas, la literatura sugiere que los anticoagulantes, además de disminuir el riesgo de trombosis, puede reducir el riesgo de un mal resultado obstétrico. El clínico debe estar en conocimiento de los efectos secundarios y de las posibles complicaciones de la terapia para manejar los anticoagulantes con seguridad durante la gestación.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:385-96.
2. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development. *JAMA* 1986;256:744-9.
3. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;6:264-7.
4. James A, Brancazio L, Jamison M, *et al.* Peripartum thromboembolism in the United States 2000-2001: Incidence, mortality and risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:90S.
5. James A, Abel D, Brancazio L. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 2005;61(1):59-69.
6. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001;86:125-6.
7. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, *et al.* Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627S-44S.
8. James A, Brancazio L, Ortel T. Thrombosis, thrombophilia and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin Advan Hematol Oncol* 2005;3:187-97.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy 2000, ACOG Practice Bulletin Nº 19. Washington DC: Am Coll Obstet Gynecol 2000.
10. Ansell J, Hirsh J, Poller L, *et al.* The pharmacology and management of vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-33S.
11. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, *et al.* Risks of anticoagulant therapy in women with artificial heart valves. *N Eng J Med* 1986;315:1390-3.
12. Sadler L, McCowan L, White H, *et al.* pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *BJOG* 2000;107:245-53.
13. Chan WS, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
14. Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamad HM, *et al.* Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1009-13.
15. Blickstein D, Blickstein I. The risk of fetal loss associated with warfarin anticoagulation. In *J Gynaecol Obstet* 2002;78:221-5.
16. Srivastava AK, Gupta AK, Singh AV, *et al.* effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002;10:306-9.
17. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, *et al.* Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999;82:23-6.
18. Cotrufo M, De Feo M, DeSanto LS, *et al.* Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35-40.
19. Chen WW, Chan CS, Lee PK, *et al.* Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: an experience with 45 pregnancies. *QJM* 1982;52:358-65.
20. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, *et al.* Coumarins during pregnancy: long terms effects on growth and development of school age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.
21. Vitale N, De Feo M, DeSanto LS, *et al.* Dose dependent fetal complications of warfarin therapy in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
22. Robin F, Lecuru F, Desfeux P, *et al.* Anticoagulant therapy in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol* 1999;83:171-7.
23. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, *et al.* Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1698-703.
24. Brancazio LR, Roberti KA, Stierer R, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1240-5.
25. Flessa HC, Kapstrom Ab, Glueck HI, *et al.* Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3.
26. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, *et al.* Lack of antifactor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993;23:314-20.
27. Cotrufo M, de Luca TSL, Calabro R, *et al.* Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;3:300-5.
28. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with LMWH or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995;332:1330-5.
29. De Valek HW, Banga JD, Wester JWW, *et al.* Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:1-9.
30. Muir J, Andrew M, Hirsh J, *et al.* Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996;88:1314-20.
31. Shaughnessy SG, Hirsh J, Bandari M, *et al.* Histomorphometric evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats. *Blood* 1999;93:1231-6.
32. Chan WS, Chunilal SD, Ginsberg AS. Antithrombotic therapy during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001;25(3):165-9.
33. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, *et al.* Changes in the pharmacokinetics of the low molecular weight

- heparin enoxaparin sodum during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1113-7.
34. Sephton V, Farquharson RG, Topping J, *et al.* A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:1307-11.
  35. Blomback M, Bremme K, Hellgren M, *et al.* A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(4): 343-50.
  36. Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, *et al.* Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. *Haemostasis* 2000;30:243-8.
  37. Melissari E, Parker Cj, Wilson NV, *et al.* Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;68:652-6.
  38. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134-40.
  39. Turpie AFF, Gent M, Laupacis A, *et al.* A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Eng J Med* 1993;329:524-9.
  40. Rowan JA, Mc Cowan LM, Raudkivi PJ, *et al.* Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:633-7.
  41. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-4.
-