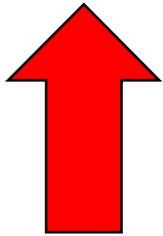


# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

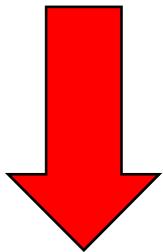


Dra. Ana I. Barqueros Ramírez  
Hospital La Inmaculada  
Huércal-Overa, Noviembre 2013

# COAGULACIÓN Y EMBARAZO



Fibrinógeno  
Resistencia a la proteína C activada  
Factores VII, VIII, X, von Willebrand



Fibrinolisis  
Proteína S  
En un 50% el flujo venoso femoral a partir de semana 25-29, máximo a la 36.

- La frecuencia de complicaciones tromboembólicas es similar durante toda la gestación, pero aumentan 3-10 veces tras el parto.
- Los cambios no se corrigen hasta 6 semanas postparto.

# HEPARINA

## EFFECTOS DE LA HEPARINA:

- Promueve la implantación embrionaria temprana y la placentación subsiguiente
- Inhibición de anticuerpos antifosfolípido al trofoblasto, restaurando la correcta sincitialización y producción de hCG en SAF

## Nos planteamos el uso de HBPM...

- Abortadora de repetición.
- TRA con diagnóstico de RIF.
- Trombofilias (Hereditarias y SAF)
- Malos antecedentes obstétricos : Pérdida fetal >10 sem, DPPNI, preeclampsia severa, CIR.
- Antecedentes personales de ETE venosa de causa idiopática, por ACO o en gestación previa.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Abortos de Repetición



# ABORTOS DE REPETICIÓN

- **Definición clásica** de aborto de repetición es la pérdida de tres o más gestaciones antes de la semana 20<sup>a</sup>: afectaría **al 2% de parejas en edad fértil**.
- **Definición USA:** Dos pérdidas gestacionales: con este criterio, afectaría **al 5% de las parejas** en edad fértil.

# ABORTOS DE REPETICIÓN

- Similar probabilidad de abortar de nuevo , sean 2 ó 3 abortos.
- Cuando los restos embrionarios son cariotipados correctamente: 82% diagnóstico.
- A mayor número de abortos y mayor edad materna con origen desconocido: más probabilidad de abortar.
- Ejemplo para 3 abortos a los 30 años →probabilidad aborto de un 35%; a los 40 años →probabilidad de aborto de un 70%.

# ABORTOS DE REPETICIÓN

- Actitud más intervencionista en edad avanzada o esterilidad previa
- La acción preventiva de la heparina sobre las pérdidas gestacionales no está relacionada con su acción anticoagulante.

# ABORTOS DE REPETICIÓN

- **Causas propuestas:**

- **Genéticas (genes, cromosomas)**
- **Inmunitarias (autoinmunitarias, aloinmunitarias)**
- Anatómicas (congénitas, adquiridas)
- **Trombofilias (congénitas, adquiridas)**
- Endocrinas (insuficiencia cuerpo lúteo, DM, hiperprolactinemia, SOP, trastornos tiroideos)
- Infecciosas
- Otras (tóxicas, ambientales, psicológicas, etcétera)
- Idiopáticas

# ABORTOS DE REPETICIÓN

## Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years

*Kerri Marquard, M.D.,<sup>a</sup> Lynn M. Westphal, M.D.,<sup>b</sup> Amin A. Milki, M.D.,<sup>b</sup> and Ruth B. Lathi, M.D.<sup>b</sup>*

**Objective:** To determine the rate of embryonic chromosomal abnormalities, thrombophilias, and uterine anomalies in women over the age of 35 years with recurrent pregnancy loss (RPL).

**Design:** Retrospective cohort study.

**Result(s):** Among 43 RPL patients, there were 50 miscarriages in which cytogenetic analysis was performed. In the RPL group, the incidence of chromosomal abnormalities in the POC was 78% (39 out of 50) compared with a 70% incidence (98 out of 140) in the sporadic losses. Thrombophilia results in the RPL patients were normal in 38 patients, four patients had APA syndrome, and one had protein C deficiency. Forty out of 43 had normal uterine cavities. Both TSH and parental karyotypes were normal in all of the patients tested. When the evaluation of RPL included karyotype of the POC, only 18% remained without explanation. However, without fetal cytogenetics, 80% of miscarriages would have been unexplained.

**Conclusion(s):** In older patients with RPL, fetal chromosomal abnormalities are responsible for the majority of miscarriages. Other causes were present in only 20% of cases. (Fertil Steril<sup>®</sup> 2010;94:1473–7. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

# ABORTOS DE REPETICIÓN

## Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy Loss

Raheleh Torabi, et. als

**Background:** Recurrent pregnancy loss is (RPL) a heterogeneous condition. While the role of acquired thrombophilia has been accepted as an etiology for RPL, the contribution of specific inherited thrombophilic gene polymorphisms to the disorder has been remained controversial.

**Methods:** One hundred women with a history of two or more consecutive abortions and 100 women with at least two live births and no miscarriages were included in the study and evaluated for the presence of 11 thrombophilic gene polymorphisms (Factor V LEIDEN, Factor V 4070 A/G, Factor V 5279 A/G, Factor XIII 103 G/T, Factor XIII 614 A/T, Factor XIII 1694 C/T, PAI-1 -675 4G/5G, ITGB3 1565 T/C,  $\beta$ -Fibrinogen -455G/A, MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C) using PCR-RFLP technique. The data were statistically analyzed using Mann-Whitney test and logistic regression model.

**Results:** There was no relation between factor XIII 103G/T gene polymorphism with increased risk of RPL. However, the other 10 gene polymorphisms were found to be associated with increased/decreased risk of RPL. Multiple logistic regression model for analyzing the simultaneous effects of these polymorphisms on the risk of RPL showed that six of these 11 polymorphisms (Factor V 1691G/A, Factor V 5279A/G, Factor XIII 614A/T,  $\beta$ -Fibrinogen -455G/A, ITGB3 1565T/C, and MTHFR 1298A/C) were associated with RPL.

# ABORTOS DE REPETICIÓN

## A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages

*Mordechai Dolitzky, M.D.,<sup>a</sup> Aida Inbal, M.D.,<sup>b</sup> Yakov Segal, M.D.,<sup>a</sup> Amir Weiss, M.D.,<sup>c</sup> Benjamin Brenner, M.D.,<sup>d</sup> and Howard Carp, M.B., B.S.<sup>a</sup>*

**Objective:** To compare the effect of aspirin and enoxaparin on live births in women with unexplained recurrent miscarriages, as well as secondary outcomes including birth weight, uterine and umbilical blood flows, and congenital malformations.

**Design:** Multicenter randomized comparative cohort study.

**Setting:** Four centers including two university hospitals, a peripheral general hospital, and a community health clinic.

**Patient(s):** One hundred seven patients were randomized, 104 were available for analysis; 54 were randomized to enoxaparin and 50 to aspirin.

**Intervention(s):** Treatment with enoxaparin or aspirin in subsequent pregnancy.

**Main Outcome Measure(s):** Subsequent live births or miscarriage, and the incidence of obstetric complications.

**Result(s):** Both groups had a similar live birth rate (relative risk = 0.92, 95% confidence interval: 0.58–1.46). In primary aborters, live births occurred in 17 of 18 (94%) enoxaparin-treated pregnancies compared to 18 of 22 (81%) aspirin-treated pregnancies. In the aspirin group, two pregnancies were terminated: for tricuspid insufficiency and for hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. One enoxaparin-treated infant was growth restricted (2,020 g) at 36 weeks. Preeclampsia was found in three aspirin-treated patients. Preterm delivery, placental Doppler blood flow, apgar scores, and mean birth weights were similar in both groups. In the aspirin group, one infant underwent orchidectomy after testicular torsion in utero, and one infant had hypoglycemia and convulsions.

**Conclusion(s):** Both regimens were associated with a high live birth rate and few late pregnancy complications. (Fertil Steril® 2006;86:362–6. ©2006 by American Society for Reproductive Medicine.)

# Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications

M. Lund, et. als.

**BACKGROUND:** The association among hereditary thrombophilia, recurrent pregnancy loss (RPL) and obstetric complications is yet uncertain. The objective of the study was to assess the prognostic value of the factor V Leiden (FVL) and prothrombin (PT) mutations for the subsequent chance of live birth for women with RPL.

**METHODS:** Pregnancy outcome was recorded in a retrospective cohort of 363 women with a minimum of three consecutive pregnancy losses (early miscarriage, late miscarriage or stillbirth/neonatal death) who were not treated with anticoagulation therapy.

**RESULTS:** Of the 363 women, 29 were FVL-mutation carriers and 6 were PT-mutation carriers. The unadjusted live birth rate was 45.7% in FVL/PT carriers versus 63.4% in FVL/PT non-carriers,  $P = 0.04$ . The adjusted odds ratio for live birth in FVL/PT carriers was 0.48 (95% CI = 0.23–1.01),  $P = 0.05$ . Among the obstetric complications, only excessive bleeding was found to be associated with FVL/PT mutations.

**CONCLUSIONS:** In the unadjusted analysis, FVL and PT mutations have a negative prognostic impact on the live birth rate in women with RPL; however, when adjusting for significant covariates, the results no longer reach statistical significance. Strong conclusions on the association between obstetric complications and hereditary thrombophilia cannot be drawn from this study. Whether anticoagulation therapy would improve the prognosis in women with RPL and FVL/PT mutations remains to be documented in large randomized controlled trials.

# ABORTOS DE REPETICIÓN

## Heparina en relación con la implantación ¿Qué sabemos?

Demostrado en múltiples estudios que la heparina interacciona con factores relacionados con la implantación.

# HBPM y RIF

## Low-molecular-weight heparins induce decidual heparin-binding epidermal growth factor–like growth factor expression and promote survival of decidual cells undergoing apoptosis

Nicoletta Di Simone, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Fiorella Di Nicuolo, Ph.D.,<sup>a</sup> Roberta Castellani,<sup>a</sup> Manuela Veglia, M.D.,<sup>a</sup> Chiara Tersigni, M.D.,<sup>a</sup> Marco Silano, M.D.,<sup>d</sup> Alessandra Tritarelli, Ph.D.,<sup>b</sup> Giovanni Scambia, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> and Riccardo Marana, M.D.<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>b</sup> Department of Cardiology, and <sup>c</sup> International Scientific Institute Paolo VI, Università Cattolica del Sacro Cuore, and <sup>d</sup> Department of Veterinary Public Health and Food Safety, Rome, Italy

**Objective:** To evaluate the effects of low-molecular-weight heparins (LMWHs) on decidual heparin-binding epidermal growth factor–like growth factor (HB-EGF) expression/secretion and on TNF- $\alpha$ -induced decidual apoptosis.

**Patient(s):** Cultures of primary decidual cells isolated from human term placenta.

**Main Outcome Measure(s):** Decidual HB-EGF expression/secretion and apoptotic rate induced by TNF- $\alpha$  were investigated.

**Result(s):** Tinzaparin enhanced decidual HB-EGF expression and secretion. TNF- $\alpha$  reduced the number of viable cells by inducing apoptosis. Simultaneous addition of LMWHs (primarily tinzaparin) blocked the increase in annexin V- and TUNEL-positive cells and reduced the amount of caspase activities.

**Conclusion(s):** Both LMWHs induced a significant increase in decidual HB-EGF expression/secretion and reduced TNF- $\alpha$ -induced decidual apoptosis. Tinzaparin demonstrated higher efficacy. (Fertil Steril<sup>®</sup> 2012;97:169–77. ©2012 by American Society for Reproductive Medicine.)

**Key Words:** Decidua, LMWH, HB-EGF, apoptosis, cytokines, TNF- $\alpha$ , caspases

# HBPM y RIF

- **Heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF)**

Papel importante en los primeros estadios de implantación del blastocisto, así como en una adecuada placentación (mejora la invasión trofoblástica).

Aún así, el momento de iniciar el tto, el régimen, la dosis, la elección del tipo de heparina... requiere de más investigación al respecto a través de estudios bien diseñados.

# PROPUESTA TERAPÉUTICA

- Tratar empíricamente con heparina 40 mgrs/d s.c. a todas las pacientes sin alteraciones de la coagulación que tengan 3 o más pérdidas reproductivas (aborto de repetición) desde el test de gestación positivo hasta la sem 10<sup>a</sup>.
- Idem en pacientes tras estudio de RIF sin causa aparente tras dos ciclos FIV y embriones morfológicamente buenos, desde el día 1 postpunción hasta la sem 10<sup>a</sup> en caso de embarazo.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## **Trombofilias: Hereditarias y adquiridas**



# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## **Trombofilias Hereditarias**

Se caracterizan por el déficit de proteínas anticoagulantes más trombosis y/o complicaciones obstétricas

# TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS	RIESGO DE TEV EN LA GESTACIÓN (%)	CATEGORÍA
Déficit de antitrombina III	40-60	Alto riesgo (la más trombogénica)
Dobles heterocigotos para el factor V Leiden y mutación gen de protrombina.	5-20	Alto riesgo
Homocigoto factor V Leiden.	9-16	Alto riesgo
Homocigoto mutación gen de la protrombina	4-17	Alto riesgo
Déficit de proteína C.	3-10	Riesgo intermedio
Déficit de proteína S.	0-6	Riesgo intermedio
Heterocigoto Factor V Leiden.	0,2	Bajo riesgo
Heterocigoto MGP (Mutación Gen Protrombina)	0,5	Bajo riesgo
Hiperhomocisteinemia.	0,5	Bajo riesgo

# TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

- La ausencia de factores trombofílicos no excluye la existencia de algún factor de baja prevalencia o aún no descubierto en la actualidad.
- La anticoagulación en pacientes con trombofilias hereditarias parece mejorar los resultados perinatales pero no las pérdidas gestacionales recurrentes.

# TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

- Las trombofilias hereditarias tienen mayor asociación con las pérdidas fetales tardías ( $> 10$  semanas), sobre todo aquellas  $> 24$  semanas.
- Las trombofilias adquiridas (Anticoagulante Lúpico y ACA) tienen mayor asociación con abortos recurrentes tempranos ( $< 10$  semanas), siendo el Anticoagulante Lúpico el que implica mayor riesgo.
- La asociación entre TBF y otras complicaciones obstétricas como RCIU, abrupcio placentae y preclampsia es más débil.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## **Trombofilias adquiridas: Sd. Antifosfolípido**

Se caracterizan por la presencia de Ac procoagulantes más trombosis y/o complicaciones obstétricas

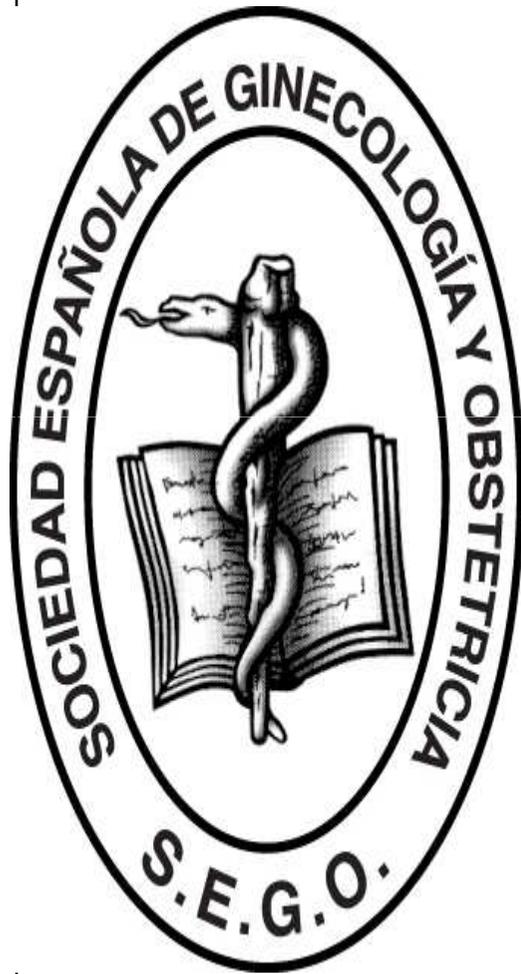
## PAUTAS SAF

TIPO DE SAF	RECOMENDACIÓN Gestación
SAF con trombosis previa y Anticoagulantes orales.	Sustituir A. Orales por HBPM a dosis terapéuticas + AAS. HBPM hasta 6 semanas post-parto
SAF sin trombosis previa con pérdidas fetales tardías ( $\geq 1 \geq 10$ sem) ó precoces ( $\geq 3 < 10$ sem)	AAS preconcepcional y AAS + HBPM profiláctica desde la confirmación de la gestación
SAF sin trombosis con antecedentes de complicaciones obstétricas ( $\geq 1$ Pretérmino $< 34$ sem por preclampsia severa o insuficiencia placentaria)	AAS empezando al final del primer trimestre hasta el parto El uso de HBPM profiláctica+ AAS aún no está validado
Ac(+) sin pérdidas fetales ni trombosis previas	Abstinencia terapéutica ó AAS profiláctica

## PAUTAS SAF

- El AAS debe mantenerse como mínimo hasta la semana 36, y lo ideal es suspenderlo 7-10 días antes del parto, por el riesgo de hemorragia.
- El manejo en el postparto es controvertido. Las gestantes que son tratadas con HBPM deberían continuarla hasta las 6 semanas postparto.
- The Nimes Obstetricians and Hematologists Antiphospholipid Syndrome recomienda basarse en la historia obstétrica y en los antecedentes trombóticos. La anticoagulación se debería continuar en los casos de alto riesgo trombótico.

# Evidencia Científica



ROYAL COLLEGE OF  
OBSTETRICIANS AND  
GYNAECOLOGISTS



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



**S.E.G.O.**

Sociedad Española de Ginecología  
y Obstetricia

# ETEV EN GESTACIÓN: 2012

- ETEV: Incluye TVP y TEP en gestación y puerperio
- Epidemiología 1 / 1000 mujeres

**En toda gestante se debe realizar al inicio del embarazo una evaluación de su riesgo trombótico.**

# ¿Cuál ha de ser el tratamiento anticoagulante en gestación?

**La HBPM es el fármaco de elección para el manejo de la ETEV en la embarazada**

## **Comparado con HNF...**

Mayor vida media y biodisponibilidad

Farmacocinética más predecible

Menor mortalidad y menores complicaciones obstétricas

Menor osteoporosis y trombopenia asociada

# Contraindicaciones HBPM

- **Sangrado activo** antenatal o posparto.
- Pacientes de **alto riesgo de sangrado** (p.ej. placenta previa).
- **Alteración preexistente de la coagulación** (enfermedad de Von Willebrand, hemofilia...).
- Trombocitopenia  $< 75.000/\text{mm}^3$ .
- Antecedente de **accidente vascular cerebral** (isquémico o hemorrágico) en las últimas 4 semanas.
- **Enfermedad renal** con filtrado glomerular  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .
- **Enfermedad hepática** severa (tiempo de protrombina alargado o hipertensión portal con varices esofágicas).
- **Hipertensión arterial incontrolada** (sistólica  $> 200 \text{ mmHg}$  y/o diastólica  $> 120 \text{ mmHg}$ ).

# Dosis sugeridas de HBPM para

Peso	Enoxaparina	Tinzaparina	Bemiparina	Dalteparina
< 50 Kg		3500 U/día	2500 U/día	2500 U/día
50-90 Kg	40 mg/día	4500 U/día	3500 U/día	5000 U/día
91-130 Kg	60 mg/día	7000 U/día	5000 U/día	7500 U/día
131-170 Kg	80 mg/día	9000 U/día	7500 U/día	10000 U/día
> 170 Kg	0,6 mg/Kg/día	75 U/Kg/día	75 U/Kg/día	75 U/Kg/día
<b>Dosis profilácticas</b>	40 mg/24 h	4500 U/24 h	3500 U/24 h	5000 U/24 h
<b>Dosis terapéuticas</b>	1 mg/Kg/12h 1,5 mg/Kg/24h	175 U/24h	115 U/Kg/día	200 U/Kg/día

## ¿Cuándo iniciar tratamiento?

- En aquellas pacientes que precisen profilaxis antenatal, la HBPM debe iniciarse tan precozmente como sea posible en el embarazo.

## Duración del tratamiento

- El tratamiento con HBPM se debe mantener durante toda la gestación y continuar como mínimo durante las seis primeras semanas del puerperio.

# Controles y Seguimiento

## Control analítico previo:

- Hemograma completo
- Estudio básico de coagulación
- Electrolitos en sangre
- Perfil hepático
- Perfil renal

## Seguimiento:

- Recuentos plaquetarios seriados: No necesarios si no tto previo con HNF
- Antifactor Xa: entre 0,8-1,2 UI/ml. No de rutina. Si pesos extremos (<50kg ó >90kg) ó FR (válvulas cardiacas mecánicas...). NO ES NECESARIO CON HBPM.

# Trombofilias

- Mutación Homocigota de Factor V de Leyden o del Gen de Protrombina 20210 + H<sup>a</sup> familiar trombótica → HBPM antenatal y postnatal 6 sem (dosis profilácticas)
- Mutación Homocigota de Factor V de Leyden o del Gen de protrombina 20210 SIN H<sup>a</sup> familiar trombótica → Vigilancia antenatal y HBPM 6 sem postparto (dosis profilácticas)
- Resto de Trombofilias y las anteriores en Heterocigosis + H<sup>a</sup> familiar trombótica → Vigilancia antenatal y HBPM 6 sem postparto (dosis profilácticas)

# Trombofilias

- Resto de trombofilias y las anteriores en heterocigosis **SIN** H<sup>a</sup> familiar trombótica: Vigilancia antenatal y Postnatal 6 sem.
- Cualquier trombofilia + Factores de Riesgo personales trombóticos : HBPM antenatal y postnatal (dosis profilácticas)

Ni la HBPM ni la HNF atraviesan la barrera placentaria.

Se pueden administrar en la lactancia materna

# Factores de Riesgo Trombóticos

## Factores de riesgo trombóticos **mayores**

- Procedimiento quirúrgico intercurrente
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades inflamatorias
- Drepanocitosis
- Enfermedad cardíaca o pulmonar
- Cáncer
- Síndrome nefrótico
- Uso de drogas por vía parenteral

# Factores de Riesgo Trombóticos

## Factores de riesgo trombóticos menores

- Edad  $\geq 35$  años
- Paridad  $>2$
- Síndrome varicoso grave (grandes venas varicosas sintomáticas, por encima de la rodilla o asociadas con flebitis /edema o cambios en la piel)
- Inmovilización (3 o más días)
- Deshidratación
- Gestación múltiple
- IMC  $>30$  (al inicio de la gestación)
- Hábito tabáquico (15 cigarrillos o más)
- Infección sistémica
- Preeclampsia
- Hiperemesis gravídica
- Técnicas de Reproducción Asistida

# SHEO

- Empleo de HBPM a **dosis profiláctica** hasta la resolución clínica del cuadro y en aquellas pacientes que queden gestantes, mantener el tratamiento al menos durante el primer trimestre

**A RARE CAUSE OF UNILATERAL NECK SWELLING FOLLOWING  
OVARIAN HIPERSTIMULATION SYNDROME**

Liverpool , January 2013

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación



# Niveles de Evidencia



- A** Basado e estudios aleatorizados controlados
- B** Basado en estudios observacionales y experimentales sólidos
- C** Basado en evidencias menores y en opiniones de expertos

# RCOG

- La HBPM se postula mas eficaz y segura en el embarazo que la HNF, produce menos osteoporosis asociada, se puede administrar 1 vez al día y tiene menor riesgo de trombocitopenia asociada. **Nivel de evidencia A.**
- Las pacientes en tto con HBPM deben suspenderlo cuando comiencen trabajo el parto o crean comenzarlo. Si el parto es programado, suspender HBPM al menos 24 h antes.
- La A. Epidural no debe ponerse hasta que no pasen al menos 24 h desde la última dosis de HBPM.

## Inherited thrombophilias C

- There is insufficient evidence to evaluate the effect of heparin in pregnancy to prevent a miscarriage in women with recurrent first-trimester miscarriage associated with inherited thrombophilia.

# Inherited thrombophilias A

- Heparin therapy during pregnancy may improve the live birth rate of women with second-trimester miscarriage associated with inherited thrombophilias.

## Asymptomatic thrombophilia C

- Women with **asymptomatic inherited** thrombophilia **without other risk factors** may be managed with close surveillance antenatally but should be considered for LMWH for at least 7 days postpartum.
- **Exceptions** are in women with antithrombin deficiency or more than one thrombophilic defect or those with additional risk factors-→ LMWH profiláctica

# Antiphospholipid Syndrome C

- Women with previous thromboses and antiphospholipid syndrome should be offered both antenatal and 6 weeks of postpartum treatment.
- Women with persistent antiphospholipid antibodies with no previous thromboses and no other risk factors may be managed with close surveillance antenatally but should be considered for LMWH for 7 days postpartum.

## Factores de Riesgo C

- Any woman with three or more current or persisting risk factors should be considered for prophylactic LMWH antenatally and will usually require prophylactic LMWH for 6 weeks postnatally.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación



## Anticoagulation during Pregnancy 2013 (2012 ACCP Guidelines)

- **La HBPM la consideran de elección por ser las más segura para madre y feto , así como la más eficaz (menor riesgo de sangrado, menor pérdida de DMO, menor riesgo de trombocitopenia, no precisa monitorizar...mejor que la HNF o los antagonistas de la Vit K)**
- Debe suspenderse 24 horas antes de la inducción del parto o de la cesárea, y continuarla 12 h tras la cesárea, y 6 horas después si parto vaginal.

# Inherited thrombophilias in pregnancy

- La prevalencia de las trombofilias y la probabilidad de TEV durante el embarazo va a depender mucho de la historia personal y familiar. El riesgo es alto si hay historia personal o familiar de TEV
- Se necesitan estudios prospectivos más largos para establecer una asociación consistente entre trombofilias hereditarias y eventos adversos durante el embarazo en población de bajo riesgo
- Se debe hacer el screening de trombofilias a mujeres en edad reproductiva con historia personal de TEV asociado a factores no recurrentes (fracturas, cirugía o inmovilización prolongada) y a mujeres asintomáticas (no TEV) con un familiar de primer grado con un TEV antes de los 50 años o una historia de trombofilia de alto riesgo
- El screening de trombofilias hereditarias en mujeres con historia de pérdidas fetales recurrentes o no recurrentes, aborto, CIR o preeclampsia no está recomendado (Grado 1B)
- No existe suficiente evidencia para la asociación causal, ni sobre la eficacia de los tratamientos anticoagulantes en la prevención de eventos adversos durante el embarazo

# Pregnancy in women with antiphospholipid syndrome (2013)

## ➤ **Morbilidad durante el embarazo:**

- $\geq 1$  pérdida fetal inexplicada  $\geq 10$  semanas
  - $\geq 1$  parto pretérmino  $< 34$  sem por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria
  - $\geq 3$  abortos espontáneos consecutivos  $< 10$  semanas
- La patogénesis de la morbilidad en el embarazo no se conoce completamente
- Pautas de tratamiento (cuadro anterior)

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

The American College of Obstetricians and Gynecologists  
Practice Bulletin, Septiembre 2013

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

- Factor V Leiden
- Prothrombin G20210A
- Protein C Deficiency
- Protein S Deficiency
- Antibrombin Deficiency
- Metylenetetrahydrofolate Reductase Mutations (MTHFR)
- Other Thrombophilias

# CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

**Table 1.** Risk of Venous Thromboembolism With Different Thrombophilias ⇐

	Prevalence in General Population (%)	VTE Risk per Pregnancy (No History) (%)	VTE Risk per Pregnancy (Previous VTE) (%)	Percentage of All VTE	References
Factor V Leiden heterozygote	1–15	0.5–1.2	10	40	1–4
Factor V Leiden homozygote	<1	4	17	2	1–4
Prothrombin gene heterozygote	2–5	<0.5	>10	17	1–4
Prothrombin gene homozygote	<1	2–4	>17	0.5	1–4
Factor V Leiden/prothrombin double heterozygote	0.01	4–5	>20	1–3	1–4
Antithrombin III activity (<60%)	0.02	3–7	40	1	1, 5, 6
Protein C activity (<50%)	0.2–0.4	0.1–0.8	4–17	14	1, 5, 7
Protein S free antigen (<55%)	0.03–0.13	0.1	0–22	3	1, 8–10

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.

1. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001;109:369–84.
2. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374–80.
3. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:243–59.
4. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenaemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151–61.
5. Carraro P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:382–91.
6. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis [published errata appear in *Ann Intern Med* 1997;127:1138; *Ann Intern Med* 1997;126:835]. *Ann Intern Med* 1996;125:955–60.
7. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2004;2:592–6.
8. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005;3:497–501.
9. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001;113:636–41.
10. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1349–66.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Factor V Leiden

- Prevalencia 5%
- En Heterocigosis es responsable del 40% ETV durante la gestación
- Sin AP de ETV el riesgo en el embarazo es del 0,5-1,2 % y con ETV previo del 10%
- En Homocigosis sin AP, riesgo del 4% y con ETV previo del 17%.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Prothrombin G20210A

- Prevalencia 3%
- En Heterocigosis y sin historia previa, el riesgo de ETV durante el embarazo es  $<$  del 1%, y con AP, el riesgo es del 10%
- En Homocigosis sin H<sup>a</sup>, riesgo del 2-4%, y con H<sup>a</sup>,  $>$  17%.
- En asociación con Factor V Leiden, sin H<sup>a</sup> riesgo del 4-5% y con H<sup>a</sup>  $>$  20%.

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Protein C Deficiency

- Prevalencia 0,2-0,3 %
- Existen más de 160 mutaciones distintas (Fenotipo muy variable)
- Riesgo de ETV durante la gestación con H<sup>a</sup> personal o familiar es del 2-7%
- Casos raros en homocigosis producen púrpuras neonatales fulminantes que precisan anticoagulación de por vida

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Protein S Deficiency

- Sus niveles durante el embarazo fluctúan mucho, por lo que debe detectarse fuera del embarazo.
- Con H<sup>a</sup> familiar, el riesgo de tromboembolismo venoso durante la gestación es del 6-7%
- En Homocigosis produce púrpura neonatal fulminante

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Antibrombin Deficiency

- Es la más trombogénica
- Hay más de 250 mutaciones asociadas
- Prevalencia: 1 / 2500
- Si H<sup>a</sup> personal o familiar de trombosis, el riesgo de TEV durante el embarazo es del 40%
- Sin H<sup>a</sup> es del 3-7%

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Methylene tetrahydrofolate Reductase Mutations (MTHFR)

- En Homocigosis es la causa más común de hiperhomocisteinemia
- En Homocigosis la MTHFR C677T tiene una prevalencia del 10-16%
- Si los niveles de homocisteína son normales, no aumenta el riesgo ni durante ni fuera del embarazo

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Methylene tetrahydrofolate Reductase Mutations (MTHFR)

- Recientes estudios demuestran que la hiperhomocisteína supone un mínimo riesgo de TEV
- No hay suficiente evidencia para apoyar la detección de la mutación de la MTHFR y de los niveles de homocisteína en el estudio de trombofilia, por lo tanto, **NO SE RECOMIENDA**

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias in Pregnancy:

### ➤ Other Thrombophilias

- Existe una importante variedad de trombofilias y de mutaciones genéticas
- Pero no existe suficiente evidencia para la recomendación de la detección de otras trombofilias

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación

## Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes:

- Fetal Loss
- Preeclampsia
- Fetal Growth Restriction
- Placental Abruption

## CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

- El screening de trombofilias es controvertido
- Está indicado:
  - Si hay historia personal de TEV asociado a otros factores de riesgo no recurrentes como la cirugía, las fracturas o la inmovilización prolongada
  - Y si hay historia familiar en parientes de primer grado (padres o hermanos) de trombofilias de alto riesgo
- No existe evidencia para realizar estudio de trombofilia si hay antecedentes de pérdidas fetales recurrentes, CIR, preeclampsia o DPPNI
- Si se debe descartar el Sd Antifosfolípido en los casos de pérdidas fetales

## CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

**Table 2.** How to Test for Thrombophilias ⇐

Thrombophilia	Testing Method	Is Testing Reliable During Pregnancy?	Is Testing Reliable During Acute Thrombosis?	Is Testing Reliable With Anti-coagulation?
Factor V Leiden mutation	Activated protein C resistance assay (second generation)	Yes	Yes	No
	If abnormal: DNA analysis	Yes	Yes	Yes
Prothrombin G20210A mutation	DNA analysis	Yes	Yes	Yes
Protein C deficiency	Protein C activity (<60%)	Yes	No	No
Protein S deficiency	Functional assay (<55%)	No*	No	No
Antithrombin deficiency	Antithrombin activity (<60%)	Yes	No	No

\*If screening in pregnancy is necessary, cutoff values for free protein S antigen levels in the second and third trimesters have been identified at less than 30% and less than 24%, respectively.

# CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

**Table 3. Anticoagulation Regimen Definitions** ↵

Anticoagulation Regimen	Definition
Prophylactic LMWH*	Enoxaparin, 40 mg SC once daily Dalteparin, 5,000 units SC once daily Tinzaparin, 4,500 units SC once daily
Therapeutic LMWH†	Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours Dalteparin, 200 units/kg once daily Tinzaparin, 175 units/kg once daily Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours May target an anti-Xa level in the therapeutic range of 0.6–1.0 units/mL for twice daily regimen; slightly higher doses may be needed for a once-daily regimen.
Minidose prophylactic UFH	UFH, 5,000 units SC every 12 hours
Prophylactic UFH	UFH, 5,000–10,000 units SC every 12 hours UFH, 5,000–7,500 units SC every 12 hours in first trimester UFH, 7,500–10,000 units SC every 12 hours in the second trimester UFH, 10,000 units SC every 12 hours in the third trimester, unless the aPTT is elevated
Therapeutic UFH†	UFH, 10,000 units or more SC every 12 hours in doses adjusted to target aPTT in the therapeutic range (1.5–2.5) 6 hours after injection
Postpartum anticoagulation	Prophylactic LMWH/UFH for 4–6 weeks or vitamin K antagonists for 4–6 weeks with a target INR of 2.0–3.0, with initial UFH or LMWH therapy overlap until the INR is 2.0 or more for 2 days
Surveillance	Clinical vigilance and appropriate objective investigation of women with symptoms suspicious of deep vein thrombosis or pulmonary embolism

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; INR, international normalized ratio; LMWH, low molecular weight heparin; SC, subcutaneously; UFH, unfractionated heparin.

\*Although at extremes of body weight, modification of dose may be required.

†Also referred to as weight adjusted, full treatment dose.

## CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

### ● **IMPORTANTE TENER EN CUENTA:**

- Historia personal de TEV
- Severidad de la trombofilia hereditaria (alto o bajo riesgo)
- Factores de riesgo adicionales: Cesárea, obesidad, historia familiar de trombofilia o de TEV

## CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

### ❑ TROMBOFILIAS DE ALTO RIESGO

- Déficit de Antitrombina III
- Doble heterocigoto (MGP y Factor V Leiden)
- Homocigoto MGP
- Homocigoto Factor V Leiden

### ❑ TROMBOFILIAS DE BAJO RIESGO

- Heterocigoto MGP
- Heterocigoto Factor V Leiden
- Déficit Proteína C
- Déficit Proteína S

# CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

**Table 4. Recommended Thromboprophylaxis for Pregnancies Complicated by Inherited Thrombophilias\*** ↔

Clinical Scenario	Antepartum Management	Postpartum Management
Low-risk thrombophilia <sup>†</sup> without previous VTE	Surveillance without anticoagulation therapy	Surveillance without anticoagulation therapy or postpartum anticoagulation therapy if the patient has additional risks factors <sup>‡</sup>
Low-risk thrombophilia with a family history (first-degree relative) of VTE	Surveillance without anticoagulation therapy	Postpartum anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
Low-risk thrombophilia <sup>†</sup> with a single previous episode of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH or surveillance without anticoagulation therapy	Postpartum anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia <sup>§</sup> without previous VTE	Surveillance without anticoagulation therapy, or prophylactic LMWH or UFH	Postpartum anticoagulation therapy
High-risk thrombophilia <sup>§</sup> with a single previous episode of VTE or an affected first-degree relative—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic, intermediate-dose, or adjusted-dose LMWH/UFH regimen	Postpartum anticoagulation therapy, or intermediate or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks (therapy level should be at least as high as antepartum treatment)
No thrombophilia with previous single episode of VTE associated with transient risk factor that is no longer present—Excludes pregnancy- or estrogen-related risk factor	Surveillance without anticoagulation therapy	Postpartum anticoagulation therapy <sup>  </sup>
No thrombophilia with previous single episode of VTE associated with transient risk factor that was pregnancy- or estrogen-related	Prophylactic-dose LMWH or UFH <sup>  </sup>	Postpartum anticoagulation therapy
No thrombophilia with previous single episode of VTE without an associated risk factor (idiopathic)—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic-dose LMWH or UFH <sup>  </sup>	Postpartum anticoagulation therapy
Thrombophilia or no thrombophilia with two or more episodes of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or therapeutic-dose LMWH or Prophylactic or therapeutic-dose UFH	Postpartum anticoagulation therapy or Therapeutic-dose LMWH/UFH for 6 weeks
Thrombophilia or no thrombophilia with two or more episodes of VTE—Receiving long-term anticoagulation therapy	Therapeutic-dose LMWH or UFH	Resumption of long-term anticoagulation therapy

Abbreviations: LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolism.

\*Postpartum treatment levels should be greater or equal to antepartum treatment. Treatment of acute VTE and management of antiphospholipid syndrome are addressed in other Practice Bulletins.

<sup>†</sup>Low-risk thrombophilia: factor V Leiden heterozygous; prothrombin *G20210A* heterozygous; protein C or protein S deficiency.

<sup>‡</sup>First-degree relative with a history of a thrombotic episode before age 50 years, or other major thrombotic risk factors (eg, obesity or prolonged immobility).

<sup>§</sup>High-risk thrombophilia: antithrombin deficiency; double heterozygous for prothrombin *G20210A* mutation and factor V Leiden; factor V Leiden homozygous or prothrombin *G20210A* mutation homozygous.

<sup>||</sup>Surveillance without anticoagulation therapy is supported as an alternative approach by some experts.

## CONSIDERACIONES CLINICAS Y RECOMENDACIONES ACOG

CUADRO CLÍNICO	MANEJO ANTEPARTO	MANEJO POSTPARTO
TROMBOFILIA DE BAJO RIESGO SIN TEV PREVIO	VIGILANCIA	VIGILANCIA Y ANTICOAGULACIÓN SI FACTORES DE RIESGO ADICIONALES
TROMBOFILIA DE BAJO GRADO CON HISTORIA DE TEV EN UN FAMILIAR DE PRIMER GRADO	VIGILANCIA	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
TROMBOFILIA DE BAJO GRADO CON TEV PREVIO	PROFILAXIS CON HBPM	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
TROMBOFILIA DE ALTO RIESGO SIN TEV PREVIO	PROFILAXIS CON HBPM	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
TROMBOFILIA DE ALTO RIESGO CON TEV PREVIO O HISTORIA DE TEV EN UN FAMILIAR DE PRIMER GRADO	PROFILAXIS CON HBPM	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM DURANTE 6 SEMANAS
NO TROMBOFILIA CON TEV PREVIO ASOCIADO A FR TRANSITORIOS QUE AHORA NO SE PRESENTAN (EXCEPTO EMBARAZO O RELACIÓN CON ESTROGENOS)	VIGILANCIA	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
NO TROMBOFILIA CON TEV PREVIO EN EMBARAZO O RELACIÓN CON ESTROGENOS	PROFILAXIS CON HBPM	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
NO TROMBOFILIA CON TEV PREVIO SIN FR (IDIOPÁTICO)	PROFILAXIS CON HBPM	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
TROMBOFILIA O NO CON DOS O MÁS TEV, SIN ANTICOAGULACIÓN PREVIA	DOSIS TERAPÉUTICAS DE HBPM	ANTICOAGULACIÓN CON HBPM
TROMBOFILIA O NO CON DOS O MÁS TEV, Y ANTICOAGULACIÓN PREVIA	DOSIS TERAPÉUTICAS DE HBPM	ANTICOAGULACIÓN CRONICA

# Anticoagulación con HBPM durante la Gestación



# PROTOCOLO SETH

**¿Qué pacientes con antecedentes de patología obstétrica probablemente relacionadas con trombofilia deben ser candidatas al uso de HBPM?**

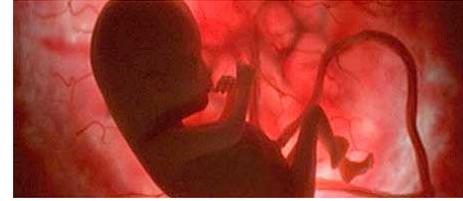
- Las mujeres con antecedentes de abortos de repetición, feto muerto intraútero, CIR, preeclampsia y abruptio placentae.
- Las complicaciones obstétricas empiezan a ser consideradas como enfermedades cardiovasculares. Hay estudios que demuestran que mujeres con estos antecedentes tienen más riesgo de padecer lo que se considera enfermedad cardiovascular convencional como infartos de miocardio, ictus.. etc. Por ello, en los próximos años se deberá incluir el estudio de posibles factores de riesgo de trombofilia (arterial o venosa) en estas mujeres.

# PROTOCOLO SETH

**¿Está justificado hoy en día el tratamiento empírico con heparina de bajo peso molecular en mujeres con complicaciones vasculares gestacionales, pero sin trombofilia conocida?**

- La investigación básica nos demuestra que la HBPM tiene efectos beneficiosos como agente pleiotrópico en fases críticas, como la implantación ó placentación, y no sólo antitrombótico.
- La utilización de HBPM en estos casos se basa en estudios sin el nivel de evidencia clínico necesario, su utilización será siempre individualizada habiendo informado a la paciente y con firma de CI.

# PROTOCOLO



## UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

- **Abortos de repetición:** Tres o más abortos
- Pedir **Estudio de Infertilidad** a partir de 3 abortos, excepto en las mujeres  $> 35$  años o con esterilidad previa, que se pedirá a partir de 2.