

Uso de heparinas de bajo peso molecular en el embarazo



Cristina Aguilera y Antonio Vallano

Fundació Institut Català de Farmacologia Clínica. Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son eficaces y seguras en las mujeres embarazadas?

Respuesta

En las mujeres embarazadas se estima que el riesgo de presentar una trombosis venosa profunda es de 0,6-1,2 por 1.000 mujeres¹. Este riesgo se incrementa en las mujeres con antecedentes de un episodio previo de tromboembolia venosa (2,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,2-6,9%), y sobre todo en las que tienen trombofilia y/o antecedentes de un episodio tromboembólico previo idiopático (5,8%; IC del 95%, 1,2-16,2)². El riesgo de embolia arterial durante el embarazo en mujeres portadoras de prótesis mecánicas cardíacas aumenta hasta un 35%, mientras que en mujeres no embarazadas es de un 12%³.

Generalmente, las heparinas no fraccionadas (HNF) se consideran los fármacos anticoagulantes de elección durante el embarazo porque presentan un perfil adecuado de eficacia y seguridad, no cruzan la placenta y no se han relacionado con malformaciones fetales, a diferencia de los anticoagulantes orales⁴. La eficacia y la seguridad de las HBPM está bien documentada en la población general, pero existen menos datos sobre estos aspectos en las mujeres embarazadas. Se han publicado tres revisiones sistemáticas sobre el uso de HBPM durante el embarazo que han incluido a 486, 637 y 728 mujeres embarazadas, respectivamente, tratadas con diferentes HBPM⁵⁻⁷. La eficacia antitrombótica de las HBPM, en comparación con la HNF, es difícil de evaluar porque: a) la mayoría de los datos sobre su eficacia proviene de estudios observacionales y de casos aislados; b) se han analizado conjuntamente diferentes grupos de riesgo que no se asocian al mismo grado de riesgo trombótico, y c) ha sido variable la pauta de dosificación (dosis fijas o ajustadas por peso o concentraciones de anti-Xa), la dosis diarias (de 2.500 a 20.000 UI anti-Xa) y la duración del tratamiento (desde un día hasta 476 días)⁵⁻⁷. En general, la principal indicación evaluada ha sido la profilaxis de la tromboembolia venosa, y la frecuencia de recurrencias o complicaciones tromboembólicas ha sido baja, aunque variable (0,6 a 3,7% episodios tromboembólicos)⁵⁻⁷. En un ensayo clínico comparativo entre HBPM y HNF se evaluó la recurrencia de la tromboembolia venosa en 105 mujeres embarazadas con antecedentes de episodios previos de tromboembolia y no se observaron diferencias⁸. La expe-

riencia de uso y los datos sobre la eficacia de las HBPM en la prevención del embolismo arterial en las mujeres embarazadas con enfermedad valvular cardíaca son muy limitados. Se han descrito diversos casos de pacientes tratadas con éxito, pero también algunos fracasos del tratamiento con HBPM⁹. En una serie de 11 mujeres con prótesis valvulares mecánicas y tratadas con enoxaparina y ácido acetilsalicílico (AAS), una mujer presentó dos episodios de trombosis valvular a las 8 y 12 semanas de gestación¹⁰.

En la mayoría de mujeres tratadas con HBPM no se han observado efectos adversos graves. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas ha sido baja (2,7%; IC del 95%, 1,4-4,5%), y no se han descrito hemorragias graves⁵⁻⁷. Sin embargo, en un estudio retrospectivo en el que se comparó una serie de 34 mujeres tratadas con HBPM con un grupo control de 1.700 tratadas con HNF, la administración de HBPM se asoció a un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas graves y pérdidas sanguíneas durante el parto¹¹. Se ha apuntado que las HBPM causan menos trombocitopenia y posiblemente también menos osteoporosis que las HNF en la población general. No se han descrito casos de trombocitopenia en las mujeres embarazadas tratadas con HBPM⁵⁻⁷. En general, no se han observado alteraciones de la densidad mineral ósea en las mujeres embarazadas tratadas con HBPM. Sin embargo, en un estudio se observó una disminución de la densidad mineral ósea en un tercio de las mujeres, que fue reversible en todos los casos⁵, y también se han descrito dos casos de osteoporosis y fracturas vertebrales en mujeres tratadas con HBPM⁵. Alrededor de un 0,6% de las mujeres tratadas con HBPM ha presentado reacciones cutáneas alérgicas que han motivado su retirada⁶. No se han notificado casos de hematomas epidurales o espinales relacionados con el uso de catéteres epidurales en mujeres embarazadas y tratadas con HBPM. No obstante, se recomiendan las mismas precauciones en las mujeres embarazadas tratadas con HBPM que en la población general cuando son sometidas a anestesia epidural, u otras técnicas anestésicas regionales, especialmente en pacientes que reciben fármacos que alteran la hemostasia. Así, se ha propuesto la administración de las HBPM 12 h antes o 12 h después de la técnica anestésica a partir de los datos farmacocinéticos (mayor semivida de eliminación de las HBPM que de las HNF)^{1,12}.

En los estudios en animales no se ha observado teratogenia con las HBPM, aunque algunos datos indicaban la posibilidad de un efecto anticoagulante en los fetos por inducción de la liberación de una sustancia endógena que alteraba la coagulación. No obstante, los estudios en humanos han demostrado que las HBPM no atraviesan la barrera placentaria, y no se ha detectado ninguna actividad biológica (anti-lla o anti-Xa) en la sangre del cordón umbilical, ni en los fetos expuestos⁴. La tasa de malformaciones congénitas entre los fetos de las mujeres embarazadas tratadas con HBPM es similar a la de las mujeres de la población

Correspondencia: Dr. A. Vallano.
Fundació Institut Català de Farmacologia Clínica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 3-1-2002; aceptado para su publicación el 21-2-2002.

general⁷. En las mujeres tratadas con HBPM y con condiciones de comorbilidad materna se incrementa la tasa de desenlaces adversos fetales (13,4%) –ya sean muertes fetales o neonatos prematuros con complicaciones– en comparación con las tratadas con HBPM pero sin condiciones de comorbilidad materna (3,1%)⁶. Hay pocos datos sobre la eficacia de las HBPM para prevenir los abortos o muertes fetales y complicaciones del embarazo asociadas a trombofilias congénitas o a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La administración de HBPM mejoró el desenlace obstétrico en una serie de 61 mujeres, 50 con trombofilia congénita y 11 con anticuerpos antifosfolípidos, que tenían antecedentes de pérdidas gestacionales recurrentes (75% de recién nacidos vivos en los embarazos tratados con HBPM y sólo un 20% en los embarazos previos no tratados)¹³. Los ensayos clínicos indican que en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos el tratamiento combinado de AAS y HNF aumenta más la supervivencia fetal que el tratamiento único con AAS⁴. Las publicaciones de algunas series señalan que las HBPM también serían eficaces en esta indicación⁴.

Conclusión

Los datos actuales indican que las HBPM son eficaces y relativamente seguras tanto para la madre como para el feto y, por tanto, se pueden considerar una alternativa adecuada a las HNF en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, cabe destacar que estos datos provienen en su mayoría de estudios observacionales y no se han estudiado las dosis y pautas más adecuadas de las HBPM en función de las diferentes situaciones de riesgo. Por el contrario, el mejor método para mantener una anticoagulación adecuada en mujeres embarazadas con enfermedad valvular cardíaca o con válvulas

protésicas mecánicas es controvertido, y los datos sobre la eficacia de las HBPM en la prevención de la embolia sistémica son todavía insuficientes para recomendar su uso sistemático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65.
2. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon CI, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44
3. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196-201.
4. Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S-31S.
5. Ensom MHH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999;19:1013-25.
6. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavigne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
7. Chan WS, Ray JG. Low molecular weight heparin use during pregnancy: issues of safety and practicality. *Obstet Gynecol Surg* 1999;54:649-54.
8. Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999;15:275-82.
9. Roberts N, Ross D, Flint SK, Arya R, Blott M. Thromboembolism in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves anticoagulated with low molecular weight heparins. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:327-9.
10. Rowan JA, McCowan ME, Raudkivi PJ, North RA. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:633-7.
11. Lindqvist PG, Dahlbäck B. Bleeding complications associated with low molecular weight heparin prophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2000;84:140-1.
12. Llau JV, De Andrés J, Gomar A, Gómez A, Hidalgo F, Sahagun J, et al. Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas: Recomendaciones de seguridad. Foro de consenso. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001;48:270-8.
13. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-7.