

## Anticoagulación durante el embarazo

### Anticoagulation during pregnancy

Gleiny Vázquez Hernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4060-352X>

Pedro Antonio Román Rubio<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7493-0222>

Román Vasallo Peraza<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7026-427X>

Yilena Gil Jimenez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3544-4624>

Mónica Meluzá Martín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5495-9012>

Yaima Truffin Mas<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2124-8323>

<sup>1</sup> Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Hospital Ginecobstétrico Mariana Grajales. Villa Clara. Cuba

\*Autor para la correspondencia: [gleinyvh1@gmail.com](mailto:gleinyvh1@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** El uso de fármacos anticoagulantes durante el embarazo, se ha asociado con un incremento de la moribimortalidad materna y fetal.

**Objetivo:** Describir las consideraciones más importantes para el uso de fármacos anticoagulantes durante el embarazo.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Elsevier, Lilacs y SciELO, y se incluyeron en las referencias los más representativos.

**Desarrollo:** Los principales escenarios clínicos para el uso de fármacos anticoagulantes durante el embarazo son: la enfermedad tromboembólica venosa, y las pacientes portadoras de prótesis valvulares mecánicas. Existen tres

esquemas de anticoagulación durante el embarazo: uso de heparinas, uso de antagonistas de la vitamina K y la combinación de ambos, de acuerdo al trimestre en que se encuentre la gestante y la dosis a emplear. El uso de warfarina durante todo el embarazo es el esquema que menos se ha asociado con riesgo de trombosis protésica pero produce malformaciones fetales cuando se emplea en el primer trimestre; riesgo que se disminuye considerablemente cuando se usan dosis bajas que mantengan las pacientes en rango terapéutico. Las heparinas son seguras para el feto pero se han asociado con mayor riesgo de trombosis protésica que la warfarina. La heparina no fraccionada es el fármaco de elección para el término de la gestación.

**Conclusiones:** Ningún esquema de anticoagulación es totalmente seguro para la madre y el feto durante el embarazo. El esquema combinado es el que más se acerca a un equilibrio entre el beneficio materno y fetal.

**Palabras clave:** anticoagulación, embarazo, válvulas protésicas, heparina, warfarina.

## ABSTRAC

**Introduction:** The use of anticoagulant drugs during pregnancy has been associated with an increase in maternal and fetal morbidity and mortality.

**Objective:** Describe the most important considerations for the use of anticoagulant drugs during pregnancy.

**Method:** A bibliographic review was carried out in the PubMed/MEDLINE, Elsevier, Lilacs and SciELO databases, and the most representative references were included.

**Development:** The main clinical scenarios for the use of anticoagulant drugs during pregnancy are: venous thromboembolic disease, and patients with mechanical valve prostheses. There are three anticoagulation schemes during pregnancy: use

of heparin, use of vitamin K antagonists and the combination of both, according to the trimester in which the pregnant woman is and the dose to be used. The use of warfarin throughout the pregnancy is the regimen that has been least associated with the risk of prosthetic thrombosis but produces fetal malformations when used in the first trimester; This risk is considerably reduced when low doses are used that keep patients in the therapeutic range. Heparins are safe for the fetus but have been associated with a higher risk of prosthetic thrombosis than warfarin. Unfractionated heparin is the drug of choice for the term of pregnancy.

**Conclusions:** No anticoagulation scheme is completely safe for the mother and the fetus during pregnancy. The combined scheme is the one that comes closest to a balance between maternal and fetal benefit.

**Keywords:** anticoagulation, pregnancy, prosthetic valves, heparin, warfarin.

Recibido: 06/12/2022

Aceptado: 27/01/2023

## Introducción

La necesidad de fármacos cardiovasculares es frecuente durante el embarazo y la lactancia.<sup>(1,2)</sup> Se estima que el 34 % de las gestantes cardiópatas usan algún fármaco para mantener compensada su enfermedad de base, y que el 15 % de ellas va a necesitar un nuevo tratamiento farmacológico durante la gestación.<sup>(3,4)</sup>

La información sobre seguridad de fármacos en este período es abundante y en las últimas décadas se ha mejorado considerablemente la evidencia científica al respecto. Sin embargo, la prescripción de medicamentos durante el embarazo exige conocimientos básicos sobre la farmacocinética de estos fármacos y su

repercusión sobre el feto.<sup>(5)</sup> Aunque la mayoría de los medicamentos indicados se muestran seguros o presentan otras opciones terapéuticas, en ocasiones resulta imprescindible utilizar fármacos no tan confiables, pero necesarios para garantizar la estabilidad materna; como es el caso de la terapia con anticoagulantes.<sup>(2,4,5)</sup>

El uso de estos fármacos durante el embarazo, se ha asociado con un incremento de la moribimortalidad materna y fetal.<sup>(2,4)</sup> La decisión de anticoagular a una mujer embarazada implica un delicado balance de los riesgos tromboembólicos que posee la madre y los riesgos de hemorragia del feto.<sup>(6)</sup> Sin embargo, en ocasiones, la suspensión de la anticoagulación no es una opción razonable, como sucede en las pacientes portadoras de prótesis mecánicas, en virtud de la necesidad imperativa e insustituible de este tratamiento para evitar la trombosis protésica.<sup>(7)</sup> La incidencia de eventos tromboembólicos durante la gestación es de 0,76 a 1,72 por cada 1000 embarazos. Son responsables del 14,9 % de las muertes maternas a nivel mundial y representan la principal causa de defunción obstétrica en los países desarrollados o de altos ingresos.<sup>(8)</sup> Todos los regímenes de anticoagulación presentan una mayor frecuencia de aborto y complicaciones hemorrágicas, incluso hemorragia retroplacentaria, que conduce a parto prematuro y muerte fetal.<sup>(3)</sup>

El registro mundial prospectivo de mujeres con Embarazo y Enfermedad Cardíaca (ROPAC) indica que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) durante el primer trimestre se asocia con un aumento del riesgo de aborto comparado con la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o la heparina no fraccionada (HNF) (el 28,6 frente al 9,2 %) y una tasa de nacimientos vivos menor.<sup>(9)</sup> Los compuestos de heparina, por su seguridad en el embarazo han llegado a ser los fármacos de elección ante la mayoría de los escenarios clínicos, sin embargo, no siempre son la primera línea de tratamiento.<sup>(4,6)</sup>

Por esta razón, integrar las indicaciones de su uso, la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticoagulantes con la fisiología del embarazo para la respectiva edad gestacional es vital para individualizar los casos y obtener mejores resultados maternos y perinatales. El presente artículo tiene como objetivo describir las consideraciones más importantes para el uso de fármacos anticoagulantes durante el embarazo.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó las bases de datos PubMed/MEDLINE, Elsevier, Lilacs y SciELO, utilizando los términos: anticoagulación, embarazo, válvulas protésicas, heparina, warfarina. Se incluyeron en la búsqueda las bibliografías publicadas de 2012 hasta la actualidad en español, inglés y portugués. Se recuperaron y revisaron por los autores un total de 44 artículos, de los cuales se incluyeron en las referencias los más representativos tomando en consideración la vigencia y ajuste al tema propuesto. Se excluyeron los reportes de casos. El protocolo de investigación para la redacción del informe final fue aprobado por el Consejo Científico y Comité de Ética del hospital Ramón González Coro.

## Desarrollo

### **Patogénesis de los eventos trombóticos durante el embarazo.**

El embarazo se asocia a cambios anatómicos y fisiológicos que aumentan el riesgo de trombosis, al presentar alteraciones que contribuyen a los tres elementos incluidos en la tríada fisiopatológica de Virchow.<sup>(3,7)</sup> La patogénesis de estos eventos trombóticos es multifactorial y heterogénea, pero se destaca al estado de hipercoagulabilidad como uno de los principales responsables. Existe un incremento de los factores de la coagulación II, V, VII, VIII, IX, X, XII y fibrinógeno;

y una disminución de la acción de factores inhibidores (disminución de un 40 % de la actividad de la proteína S e incremento de la resistencia a la proteína C activada). A esto se asocia, una disminución de la fibrinólisis y un incremento de la agregación plaquetaria.<sup>(2,4)</sup> En las mujeres embarazadas, la presión ejercida por el útero grávido sobre la vasculatura pélvica y la vena cava inferior promueve un enlentecimiento del retorno venoso de las extremidades inferiores, lo cual aumenta conforme progresa la gestación.<sup>(6)</sup> Se ha reportado, además, cierto grado de activación endotelial durante el embarazo y lesión vascular durante el parto.<sup>(3)</sup>

La combinación de estos factores resulta en un incremento del riesgo tromboembólico de 5 a 10 veces en comparación con la mujer no embarazada de la misma edad.<sup>(10)</sup> Este riesgo se incrementa si la gestante presenta comorbilidades asociadas tales como preeclampsia, obesidad o sepsis, haciendo que el embarazo constituya un periodo de alto riesgo para desarrollar patologías que sustancialmente pueden requerir terapia anticoagulante.<sup>(11)</sup>

La mitad de todos los eventos trombóticos asociados al embarazo ocurren en los 9 meses de gestación, pero el restante 50 % se presenta en las primeras 6 semanas después del parto.<sup>(6)</sup> Es importante destacar que la vía de parto también está relacionada con el riesgo de tromboembolia venosa (TEV); la cesárea aumenta 4 veces el riesgo de TEV en comparación con el parto vaginal.<sup>(10,11)</sup>

### **Indicaciones de anticoagulación durante el embarazo**

Los tres principales escenarios clínicos para el uso de fármacos anticoagulantes durante el embarazo son: la enfermedad tromboembólica venosa, (que comprende la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar), las trombofilias y las pacientes portadoras de prótesis valvulares mecánicas.<sup>(8)</sup>

El presente artículo se centra en las indicaciones cardiovasculares de anticoagulación, que básicamente son las mismas que antes del embarazo, con

modificaciones en los fármacos usados según las dosis y el trimestre en que se encuentre la paciente. Las más frecuentes son:<sup>(2-4)</sup>

- Enfermedad tromboembólica venosa.
- Prótesis valvulares cardíacas.
- Arritmias cardíacas, fundamentalmente fibrilación y flutter auricular.
- Trombos ventriculares y/o auriculares
- Estenosis mitral en caso de fibrilación auricular, trombosisauricular izquierda o embolia previa. Se debe considerar también la anticoagulación para las mujeres en ritmo sinusal con estenosis mitral significativa y contraste ecocardiográfico espontáneo en la aurícula izquierda, o unaaurícula izquierda gigante (volumen  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup>)

### **Fármacos anticoagulantes**

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza relacionados por su efecto biológico, que pueden tener acción directa, siendo capaces de inhibir la cascada de la coagulación y acción indirecta, que son aquellos que actúan mediante su interacción con proteínas o participando en otras vías metabólicas. Se pueden dividir en:<sup>(6,12)</sup>

Anticoagulantes orales:

-Antagonistas de la vitamina K (AVK): warfarina, acenocumarol, fenprocumona.

-Anticoagulantes orales directos (NACO)

- Inhibidor de la trombina: dabigatrán
- Inhibidor del factor Xa: Apixabán, edoxaban, rivaroxabán

Anticoagulantes Parenterales.

-Directos: Bivalirudina.

-Indirectos: Heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux.

Los anticoagulantes parenterales indirectos son los más estudiados en el embarazo y la lactancia. La HNF, HBPM y fondaparinux son los recomendados por la Food and Drug Association (FDA) y se catalogan como categoría de riesgo B. El fondaparinux sólo debe ser usado en caso de contraindicación de las heparinas.<sup>(13)</sup> Las heparinas no cruzan la barrera fetoplacentaria ni se excretan a través de la leche materna. La HBPM tiene vida media variable, de 4 a 6 horas con 90-100 % de biodisponibilidad comparada con un 30 % en la HNF.<sup>(3)</sup>

La HNF inhibe la coagulación al unirse a la antitrombina III, cambiando su conformación y aumentando 1.000 veces la velocidad con que inactiva varias enzimas de la cascada. Tiene una actividad inhibitoria equivalente frente a la trombina y factor X. Las dosis altas interfieren la agregación plaquetaria; tiene más efecto anticoagulante que antitrombótico.<sup>(12,13)</sup> Su vía de administración es por medio de inyección subcutánea o infusión intravenosa y tiene excreción renal, pero presenta el inconveniente que su farmacocinética no es predecible. Por lo anterior, cuando se utiliza para anticoagulación, se requiere monitoreo de su actividad y ajustes según el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) para mantenerlo en valores de 1,5 a 2,5 veces el control.<sup>(14)</sup>

En relación a la dosis, debemos utilizar un bolo inicial que generalmente es de 60 a 80 UI/Kg (máximo 4000 unidades), para saturar de una manera importante las proteínas, y después continuar en infusiones de 12 a 18 UI/Kg/h (sin superar las 1000 unidades/hora). Se pueden usar también dosis de 300 a 600 UI /Kg para 24 horas que se dividen en 6 dosis, es decir cada 4 horas, pero con mayores dificultades a la hora del seguimiento por TPT, dado que su actividad es en forma de picos.<sup>(3,4)</sup> En el caso de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa se utilizan 5000 UI subcutáneas dos veces al día.<sup>(2,10)</sup>

Sus principales efectos adversos son el sangrado, la trombocitopenia inducida por heparina, secundaria a la unión de la HNF con el factor plaquetario 4, que produce



activación plaquetaria y se manifiesta con trombocitopenia trombótica. Adicionalmente puede llegar a producir osteoporosis si el uso es prolongado, reacciones de hipersensibilidad y en algunos casos necrosis cutánea.<sup>(4,6)</sup>

Las HBPM son derivadas de la heparina no fraccionada por despolimerización; como su nombre lo indica, son fragmentos de menor peso: 4000 a 5000 Dalton, y tiene una menor afinidad por las proteínas plasmáticas y las células, con una vida media mucho más prolongada que la HNF. La HBPM tiene una mayor inhibición del factor X activado y una menor inhibición del factor II activado con una relación 2:1 a 4:1. Su eliminación también es renal y hay que tenerlo en cuenta cuando se use en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min. Tiene 3 veces menos riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y un menor riesgo de osteoporosis.<sup>(12,13)</sup> Su vía de administración es por inyección subcutánea, tanto para su uso como tromboprolifaxis o anticoagulación. La HBPM presenta una farmacocinética predecible y una vida media mayor, lo que permite establecer esquemas de dosificación específicos para cada indicación según el peso materno, sin la necesidad de monitorización tan estricta como la HNF.<sup>(14)</sup> Sin embargo, algunos estudios sugieren la necesidad de utilizar los niveles de antifactor Xa para el ajuste de la dosis de HBPM terapéuticas.<sup>(7,15,16)</sup> El aclaramiento renal rápido puede dar lugar a concentraciones de anti-Xa subterapéuticas pese a alcanzarse valores máximos adecuados. En el caso de pacientes portadores de prótesis mecánicas el uso de HBPM debe seguirse con controles a las 4-6 horas después de la primera dosis y luego semanalmente, para mantener los niveles de anti-Xa entre 0,8-1,2 U/ml (posición aórtica) y de 1-1,2 U/ml (posición mitral o derechas).<sup>(3,4)</sup> Su uso en pacientes portadoras de prótesis mecánicas está contraindicado cuando no se logra tener una dosificación de valores de anti-Xa.<sup>(3,15,16)</sup>

Otros autores argumentan que las mujeres embarazadas pueden no requerir monitorización rutinaria de antifactor Xa, al no haber estándares establecidos para esta población; pero siempre fuera del contexto de las prótesis valvulares.<sup>(6)</sup>

Por lo que podemos decir que hay aspectos no resueltos sobre el uso de HBPM en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas, incluido el valor óptimo de anti-Xa, la importancia del valor máximo frente al valor predosis, los plazos óptimos para determinar los anti-Xa y la duración del tratamiento.<sup>(6,7)</sup>

Las dosis de HBPM recomendadas en pacientes embarazadas son:<sup>(2, 3, 6,17)</sup>

Dosis Profilácticas	Dosis terapéuticas
Enoxaparina 40 mg SC 1 vez por día.	Enoxaparina 1,5mg /kg 1 vez por día ó 1 mg/kg cada 12 horas SC
Dalteparina 5000 ud SC 1 vez por día.	Dalteparina 200ud /kg 1 vez por día ó 100ud /kg cada 12 horas SC

Las decisiones acerca del momento del parto en gestantes en tratamiento con HBPM o HNF se deben basar en las indicaciones obstétricas usuales, tomando en cuenta mantener una anticoagulación adecuada durante el embarazo pero al mismo tiempo, evitar un efecto adverso en el parto que esté asociado a la coagulación. Independiente del esquema de anticoagulación empleado, algunos autores consideran que la HNF es la ideal para el término del embarazo.<sup>(2,11)</sup>

Se recomienda que en las mujeres que reciben HBPM como profilaxis se descontinue el fármaco al menos 12 horas antes de la inducción del parto o la cesárea; y al menos 24 horas antes, en las mujeres que reciben niveles terapéuticos para anticoagulación. En ambos casos, se deben respetar los plazos establecidos para el uso de anestesia neuroaxial, por el riesgo de hematoma epidural o espinal. Con respecto a la reiniciación de la terapia anticoagulante en el postparto, se recomienda esperar mínimo 4 a 6 horas. Además, en los casos de

bloqueo neuroaxial, se debe diferir el reinicio de HBPM por al menos 24 horas después de su aplicación y 4 horas posterior a la suspensión del catéter.<sup>(6,18)</sup>

En relación a los AVK, la warfarina es el anticoagulante oral más antiguo que existe. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la enzima vitamina K epóxido reductasa; por lo tanto, los factores dependientes de vitamina K permanecerán como prozimógenos no funcionales.<sup>(19)</sup> Si bien la warfarina es considerada categoría D en el embarazo este medicamento es especialmente útil en mujeres con alto riesgo trombótico como las portadoras de válvulas mecánicas cardíacas, en donde el beneficio de su uso es mayor al riesgo según la edad gestacional y dosis empleada.<sup>(7)</sup>

El riesgo de trombosis valvular es mayor durante el embarazo, pero disminuye con una dosis adecuada de anticoagulantes, y depende del tipo y la posición de la prótesis mecánica, así como de otros factores de riesgo relacionados con la paciente.<sup>(2)</sup> En el registro ROPAC, se produjo trombosis protésica en el 4,7 % de 202 embarazos.<sup>(9)</sup> El riesgo de trombosis protésica es relativamente bajo cuando se administran AVK durante todo el embarazo (0-4 %) y la poca evidencia disponible sobre el uso de HNF durante el primer trimestre o toda la gestación indica alto riesgo de trombosis protésica (9-33 %).<sup>(2,3,4,9)</sup>

Los efectos adversos de la warfarina son consecuencia de su paso a través de la barrera placentaria. Durante el primer trimestre, está asociada a un síndrome fetal (síndrome de embriopatía cumarínica) caracterizado por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisarias puntiformes similares a la condrodisplasia punteada. Durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, el uso de warfarina se ha asociado a mayor riesgo de muerte fetal intraútero, aborto, muerte neonatal y, principalmente, a riesgo de sangrado. Estos efectos nocivos aparecen en dependencia de la dosis utilizada, y se reducen considerablemente cuando se usan

dosis de warfarina < 5 mg diarios, fenprocoumona < 3 mg y acenocoumarol < 2 mg diarios.<sup>(2,7,15,19)</sup>

El esquema de dosis bajas de warfarina durante todo el embarazo parece ser el ideal cuando la gestante logra mantener valores de INR adecuados, especialmente para pacientes portadoras de prótesis valvulares mecánicas, donde los esquemas basados en heparinas incrementan significativamente el riesgo de trombosis protésica.<sup>(4,7,19)</sup> Xu y colaboradores en metanálisis realizado con 2113 embarazos en 1538 mujeres mostró que el régimen de AVK con dosis bajas tiene mejores resultados para las mujeres embarazadas en tratamiento anticoagulante. Los resultados fetales fueron similares al uso de heparinas durante toda la gravidez.<sup>(20)</sup>

El parto vaginal está contraindicado mientras la madre esté en tratamiento con AVK, debido al riesgo de hemorragia intracraneal para el feto. La madre puede sufrir complicaciones hemorrágicas con todos los regímenes terapéuticos, pero su incidencia es menor con AVK durante todo el embarazo que con HNF/HBPM durante todo el embarazo.<sup>(1,2,4)</sup>

Los anticoagulantes orales directos no deben ser utilizados en mujeres embarazadas, planeando un embarazo o en el período de lactancia materna, debido a que se conoce que atraviesan la barrera placentaria y hasta el momento no se ha estudiado su efecto en la gestante y el feto.<sup>(2,4,5,16)</sup>

### **Esquemas de anticoagulación durante el embarazo**

Son 3 los esquemas de anticoagulación establecidos durante la gestación. La selección entre uno u otro dependerá de la decisión de la paciente y de las condiciones y experiencia del equipo que llevará a cabo el tratamiento. Los esquemas son:<sup>(1,2,3,4)</sup>

- Heparinas durante todo el embarazo: Aumenta el riesgo de complicaciones maternas hasta el 33 % y se asocia a una mortalidad materna de un 15 %. No se han reportado malformaciones fetales.

- AVK durante todo el embarazo: Complicaciones maternas del 3,9 % y mortalidad materna del 2 %. Aumenta el riesgo de complicaciones fetales en relación con la embriopatía por cumarínicos.

- Esquema combinado de heparina y AVK: Complicaciones maternas del 9,2 % con una mortalidad materna del 4 %. No se elimina completamente el riesgo de malformación fetal, aunque se disminuye en un 80 %.

Los cambios de los fármacos anticoagulantes representan el momento más crítico para la aparición de complicaciones maternas; por eso deben realizarse con la paciente ingresada y en el centro de referencia correspondiente. De acuerdo al protocolo nacional del Programa Materno Infantil en Cuba, todas las gestantes deben ser remitidas al Servicio Nacional de Cardiopatía y Embarazo para cambio de anticoagulación.

El esquema más empleado en el servicio es el combinado.<sup>(20)</sup> Consiste en mantener el tratamiento con AVK hasta las 6 semanas y cambiar a heparina entre las semanas 6 y 12, con control y supervisión estrictos de la dosis, tras un análisis individual de las pacientes que han recibido toda información necesaria. Durante el segundo y el tercer trimestre, los AVK son el tratamiento de elección, que generalmente se suspende a las 36 semanas y se cambia a HNF para el manejo periparto, que se suspenderá 4 a 6 horas antes del parto.<sup>(1,3,4)</sup>

Al tratarse de embarazos de riesgo, estas pacientes deben ser manejadas por un equipo multidisciplinar. La eficacia del tratamiento de anticoagulación se debe controlar semanalmente o cada 2 semanas dependiendo del tipo de régimen.<sup>(2,4,7)</sup>

## Evidencia científica

Los esquemas para guiar la anticoagulación durante el embarazo están fundamentados en series de casos, pequeñas investigaciones de calidad

metodológica limitada, registros y metanálisis.<sup>(7)</sup> La comparación entre los diferentes estudios se ha visto obstaculizada por la variabilidad de la muestra y las diferencias en las conclusiones; por eso la mayor parte de las recomendaciones son de expertos.<sup>(4,9)</sup>

El metanálisis de Xu y colaboradores<sup>(21)</sup> incluyó 51 estudios de 1964 a 2014 y comparó 4 esquemas terapéuticos: uso de AVK durante todo el embarazo con registro de dosis, heparina no fraccionada en el primer trimestre seguido de AVK, HBPM durante todo el embarazo y heparina no fraccionada durante toda la gestación. El régimen de dosis bajas de AVK presentó una tasa de eventos tromboembólicos maternos significativamente menor en comparación con el uso de heparina/AVK. Las pacientes que recibieron dosis altas de warfarina (superiores a 5 mg) tuvieron mayores tasas de malformaciones fetales. El esquema de heparina no fraccionada presentó los peores resultados maternos. Este metanálisis concluyó que en ausencia de estudios prospectivos, el esquema de dosis bajas de AVK debería ser el mejor para las embarazadas, siempre que se alcancen niveles óptimos de anticoagulación; mientras que el esquema de heparina no fraccionada en el primer trimestre seguido de warfarina, podría ser razonable en pacientes que requieran dosis altas de warfarina.

El registro ROPAC, estudió 212 gestantes con válvulas mecánicas durante el período 2008 a 2014 e informó trombosis protésica en el 4,7 % de 202 embarazos, con una mortalidad del 20 %. Según este registro, 5 de cada 10 casos de trombosis protésica fueron en el primer trimestre y en pacientes que recibieron cambio de warfarina a algún tipo de heparina.<sup>(9)</sup>

El manejo de los fármacos anticoagulantes durante el embarazo se basa principalmente en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las principales sociedades en el campo de la cardiología: European Society of Cardiology (ESC),<sup>(3)</sup> y American Heart Association (AHA),<sup>(15)</sup> y se presentan en la

tabla 1. Se tomó como referencia las recomendaciones para gestantes portadoras de prótesis valvulares mecánicas, por tratarse del contexto más crítico donde la anticoagulación terapéutica debe mantenerse para evitar la trombosis protésica, sin incrementar de forma significativa el riesgo de sangrado.<sup>(7)</sup>

**Tabla 1-** Recomendaciones para la anticoagulación en pacientes portadoras de prótesis valvulares mecánicas durante el embarazo

Momento del embarazo	Warfarina ESC	Warfarina AHA	HBPM ESC	HBPM AHA	HNF ESC	HNF AHA
Menos de 6 semanas (warfarina < 5mg)	IIa	IIa	IIb	IIb	IIb	IIb
Menos de 6 semanas (warfarina >5mg)	IIb	III	IIa	IIa	IIa	IIa
Segundo y tercer trimestres (warfarina < 5mg)	I	I	III	III	III	III
Segundo y tercer trimestres (warfarina >5mg)	IIa	I	IIb	III	III	III
> 36 semanas	III	III	I	IIa	I	I

## Conclusiones

Ningún esquema de anticoagulación es totalmente seguro para la madre y el feto durante el embarazo. El esquema combinado es el que más se acerca a un equilibrio entre el beneficio materno y fetal; y es más indicado a nivel internacional. Las gestantes que necesiten emplear anticoagulantes durante el embarazo deben ser tratadas por un equipo multidisciplinario, donde la decisión de la madre bien informada debe prevalecer en el momento de elegir los fármacos a usar.

## Referencias Bibliográficas

- Guimarães T, Magalhães A, Veiga A, Fiuza M, Ávila W, Fausto J. Cardiopatía e gravidez, o estado da arte. Rev Port Cardiol. 2019. [citado 28 Nov 2022] ;38(5):373-383. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.05.013>

2. Muryán S, Malvino E. Cuidados intensivos cardiológicos en pacientes obstétricas. Vol V. 2aed. Argentina; 2020. P. 121-125.
3. Vera J, Roos J, Bauersachs C, Blomströmt R, Cifková M, De Bonis M, *et al.* Guía ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo. Rev Esp Cardiol. 2019. [citado 28 Nov 2022];72(2):161.e1-e65. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.004>
4. Samuel W, Giunco E, de Castro M, Gomez A, Marques C, Vilas C, *et al.* Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia – 2020. Arq.Bras. Cardiol. 2020; 114(5): 849-942. Disponible en: <https://doi.org/10.36660/abc.20200406>
5. Sandoval J, Sandoval C. Uso de fármacos durante el embarazo. Horiz. Med. 2018 Abr;18(2): 71-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n2.11>.
6. Camacho A, Méndez A, Martín A. Eventos tromboembólicos y el embarazo: actualización en anticoagulación en mujeres embarazadas. Rev. méd. sinerg. 2019 [citado 10Dic 2023];4(5):77-88. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/210>
7. Muñoz E, Velázquez J, Gándara J, Holguín E, Peláez M, Betancourt A, *et al.* Anticoagulación en embarazada con válvula cardiaca mecánica: reto clínico para el equilibrio materno y fetal. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89(1):23-50. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom/v89i1.4669>
8. Durán María, Ariza J., Colonia A. Manejo de la terapia anticoagulante durante el embarazo. Medicas UIS 2020; 33(2): 65-73. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n2-2020007>.
9. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Golland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarska O, *et al.* Pregnancy in women with a mechanical heart



valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015.[citado 28 Nov 2022];132:132–142.

Disponibile en:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242>

10. Robert H, Le Gal G, Righini M. Diagnostic Management of Pregnant Women With Suspected Pulmonary Embolism. *Front. Cardiovasc. Med.*[Internet] 2022.[citado 28 Nov 2022], 9:851985. doi: 10.3389/fcvm.2022.851985 Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8967345/>

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 196. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.*2018; 132: e1-e17. Disponible en:

<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706>

12. Vera O. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. *Cuad. - Hosp. Clín.* 2022 Jun [citado 2022 Dic 05] ; 63( 1 ): 55-63. Disponible en:

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S165267762022000100009&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S165267762022000100009&lng=es).

13. Greer J, Arber D, Glader B, List AF, Means RT, Rodgers GM. *Wintrobe's clinical hematology*. 13th ed. Wolters Kluwer; 2018.

14. Breen K. Anticoagulation treatment. *Medicine*. 2017; 45(4):239-243.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.010>

15. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. [Internet]2021;143:e00–e00. DOI:

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>.

16. Lewey J, Andrade L, Levine L. Valvular Heart Disease in Pregnancy. *Cardiol Clin.*2021 Feb;39(1):151–161. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.010>

17. Forget A. Challenges of Anticoagulation therapy in pregnancy. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2017.[citado 28 Nov 2022]; 19(10): 1-13 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913590/>
18. Scheres L, Bistervels I, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidencebased anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019; 33: 82-97Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.001>
19. Hogg K, Weitz J. Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th edition. Blood coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. New York.: McGraw-Hill; c2018: 592-593. Disponible en: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=170271546&bookid=2189>
20. Archivos del Servicio Nacional de Cardiopatía y Embarazo (SNCE). 2000-2021. Hospital Ramón González Coro.
21. Xu Z, Fan J, Luo X, Bo W, Ma J, Bi Y, *et al.* Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.*2016.[citado 10 Dic 2022];32(10):1248.e1-1248.e9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927861>.

### **Conflicto de intereses**

Los autores no presentan conflicto de intereses.