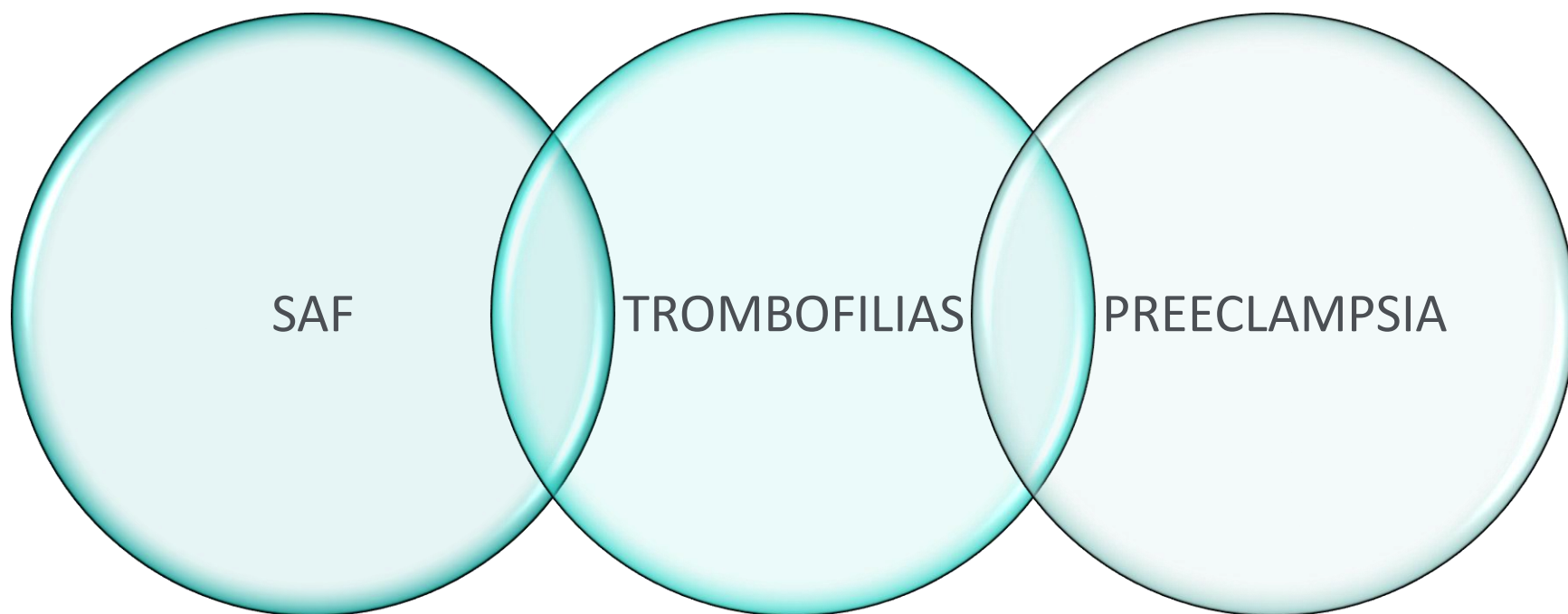


# ASPIRINA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR PAPEL ACTUAL

**Lidia Pérez García. Residente Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz**

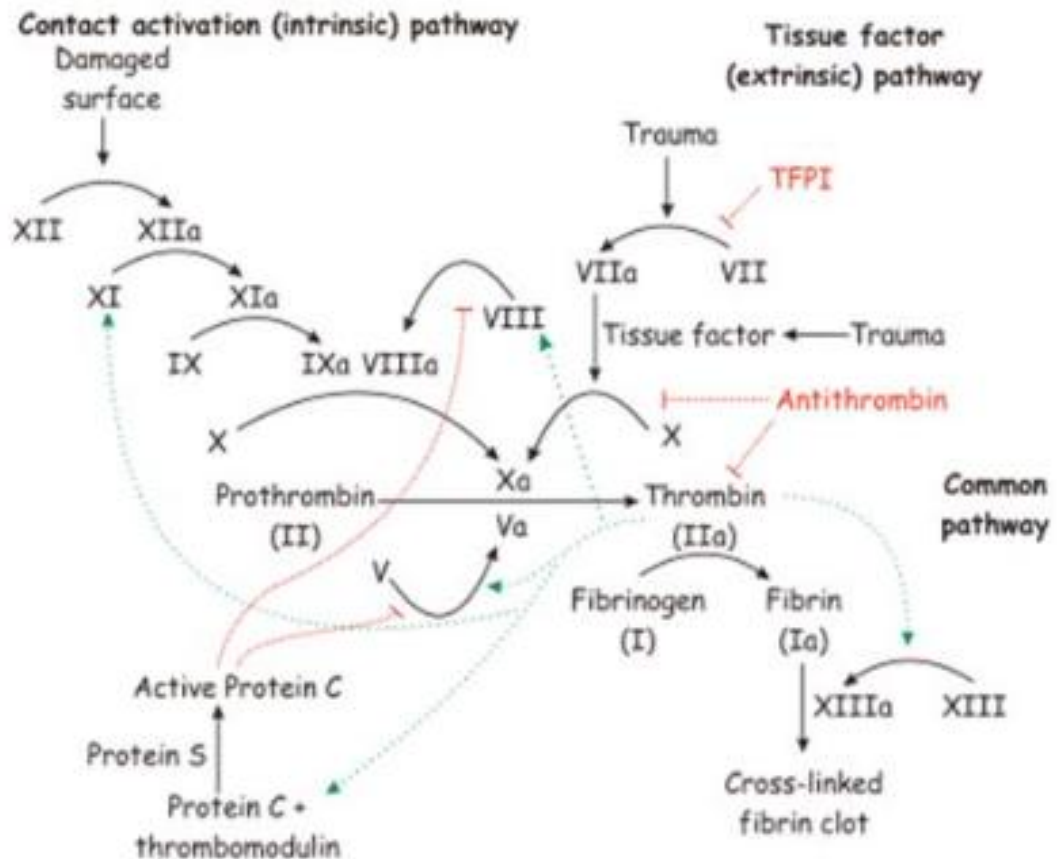
# Uso de heparina y aspirina



# ¿Importantes en el embarazo?

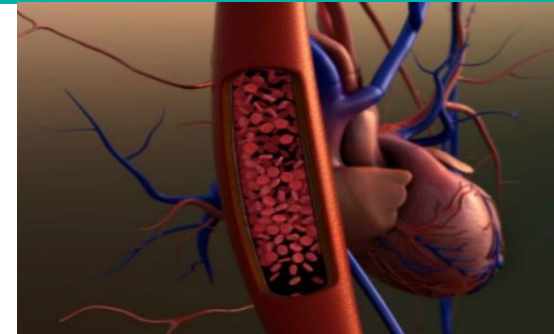
- Es un estado protrombótico (↑ factores de la coagulación)

Disminuyen XI, XIII, actividad Prot C y S



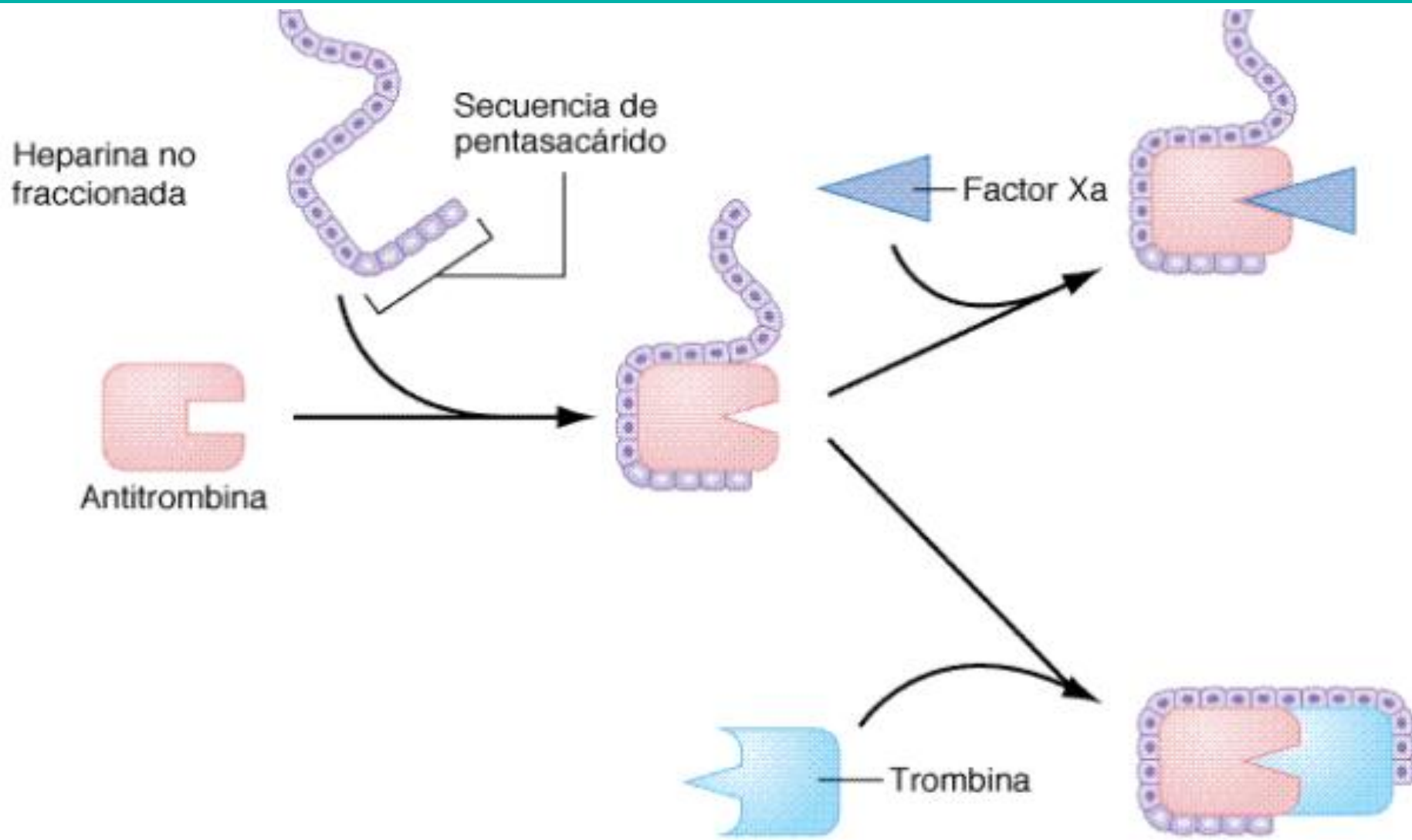
# ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (ETE)

- **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)**
- **TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)**



- ❑ > 50 % Mujeres que padecen un accidente trombótico en el embarazo presentan alguna trombofilia congénita o adquirida
- ❑ Antecedente de tromboembolismo previo → recurrencia 7-12% durante el embarazo

- El tratamiento con heparina disminuye el riesgo de recurrencia hasta un 1-1,5%



# Indicaciones profilaxis de la ETE

- Antecedente ETE – SIN trombofilia
  - ETE RECURRENTE
    - HBPM dosis terapéuticas desde gestación hasta 6-8 semanas post parto
  - ETE aislado
    - Vigilancia anteparto
    - HBPM profiláctica hasta 6-8 semanas post parto
- Antecedente ETE – CON trombofilia
  - HBPM profiláctica
  - HBPM 6-8 semanas post parto



# Indicaciones de profilaxis de la ETE

## • SIN antecedente ETE– CON trombofilia

Mutación homocigota Factor V Leyden o mutación homocigota gen protrombina 20210	...+ FR: HBPM pre y postnatal
	...+H <sup>a</sup> Familiar trombofilia: HBPM pre y postnatal
	Sin otros FR o H <sup>a</sup> Familiar vigilancia prenatal y HBPM postnatal (6 semanas)
Otra trombofilia + H <sup>a</sup> Familiar.	Vigilancia y tromboprofilaxis postparto
Otra trombofilia sin H <sup>a</sup> Familiar	Solo vigilancia

# Según Factores de Riesgo

## Uno ó más mayor

**Tabla 3. Factores de riesgo mayores**

- Cesárea en trabajo de parto
- IMC  $>40 \text{ Kg/m}^2$  (obesidad clase 3)
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades inflamatorias
- Drepanocitosis
- Trombofilia asintomática
- Ingreso prolongado
- Enfermedad cardíaca o pulmonar
- Cáncer
- Síndrome nefrótico
- Consumo de drogas por vía parenteral

SEGO 2014

✓ HBPM precoz y postparto

## Tres ó más menores

**Tabla 4. Factores de riesgo menores**

- Edad  $>35$  años
- Paridad  $>2$
- Cesárea electiva
- Síndrome varicoso grave
- Inmovilidad
- Viaje de larga duración
- Parto vaginal operatorio
- Pérdida sanguínea  $> 1$  litro
- Transfusión sanguínea
- Índice de masa corporal  $>30 \text{ Kg/m}^2$
- Hábito tabáquico
- Procedimiento quirúrgico puerperal
- Infección sistémica
- Diástasis de pubis
- Preeclampsia
- Parto prolongado  $>24$  horas



# FR ETE durante el embarazo

## Factores de Riesgo Trombóticos Mayores (según RCOG 2009)

- Procedimiento quirúrgico intercurrente
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades inflamatorias
- Drepanocitosis
- Enfermedad cardíaca o pulmonar
- Cáncer
- Síndrome nefrótico

## Factores de Riesgo Trombóticos Menores (según RCOG 2009)

- Edad > 35 años.
- Paridad > 3.
- Síndrome varicoso grave.
- Inmovilización > 3 días.
- Deshidratación.
- Gestación múltiple.
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> al inicio de la gestación.
- Fumadora > 15 cigarrillos/día.

<http://www.app. anticoagulacionyembarazo.com>




# MANEJO PERIPARTO

¿Cuándo retirar la heparina?



HBPM con sangrado o dinámica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender HBPM</li></ul>
HBPM a dosis terapéutica	<ul style="list-style-type: none"><li>• ALR tras &gt; 24 horas de la última dosis</li></ul>
HBPM a dosis profiláctica Heparina No Fraccionada (HNF)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ALR tras &gt; 12 horas de la última dosis</li><li>• Suspender HNF 4-6 horas antes o Sulfato protamina</li></ul>
Reinicio de HBPM posparto	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 12-24 horas posparto y al menos 6 horas de la retirada de catéter, en ausencia de sangrado o riesgo de sangrado</li></ul>
AAS a dosis baja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valorar suspender 24 horas antes del parto</li></ul>

# MANEJO POSTPARTO

- Hasta 6-8 semanas post parto si antecedente ETE o trombofilia alto riesgo
  - Deficit antitrombina
  - Factor V Leiden homocigoto
  - Mutación G20210a homocigota
- Sin trombofilia ni ETE → 2 ó más FR → 
- Cesáreas realizadas en trabajo de parto **x2**
  - HBPM 7 días post parto

# Mecanismo acción HBPM

- Promueve la implantación embrionaria mediante vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular
- A partir de la semana 8-10 mecanismo antitrombótico
- Evita patologías placentarias como la preeclampsia, el CIR, parto prematuro y desprendimiento de placenta

Profilaxis	Enoxaparina (Clexane®)	Dalteparina (Fragmin®)	Tinzaparina (Innohep®)
Peso normal (50 – 90 Kg)	40 mg/día	5000 UI/día	4500 UI/24 horas
Peso < 50 kg	20 mg/día	2500 UI/día	3500 UI/24 horas
Peso > 90 kg	40 mg/12 horas	5000 UI/12 horas	4500 UI/12 horas
Dosis profilácticas altas	40 mg/12 horas	5000 UI/12 horas	4500 UI/12 horas
Dosis Terapéuticas	1 mg/kg/12 horas	100 UI/Kg/12 horas	90 U/kg/12 horas 175 UI/Kg/24h

# Complicaciones y contraindicaciones

- Hemorragia:
  - Riesgo del 2% a dosis terapéuticas
- Osteoporosis:
  - Tratamiento a largo término (3-6 meses)
  - 2-3% de fracturas vertebrales
  - disminución de la masa ósea 30%
- Trombocitopenia inducida por heparina
  - Efecto adverso potencialmente mortal
  - Etiología autoinmune
  - Estado protrombótico pudiendo acompañarse de la extensión de una TVP preexistente o de una nueva trombosis arterial o venosa.



- Sangrado activo antenatal o posparto
- Mujer considerada de riesgo alto de sangrado (por ejemplo placenta previa)
- Mujer con alteración de la coagulación (Enf. de von Willebrand, hemofilia o coagulopatía adquirida)
- Trombocitopenia ( $< 75.000$ )
- Enfermedad renal ( $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) o hepática severa (TP alargado o varices esofágicas)
- Hipertensión incontrolada ( $TAS > 200 \text{ mmHg}$  o  $TAD > 120 \text{ mmHg}$ )

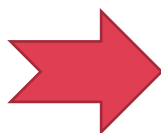
# Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial

Marc A Rodger, William M Hague, John Kingdom, Susan R Kahn, Alan Karovitch, Mathew Sermer, Anne Marie Clement, Suzette Coat, Wee Shian Chan, Joanne Said, Evelynne Rey, Sue Robinson, Rshmi Khurana, Christine Demers, Michael J Kovacs, Susan Solymoss, Kim Hinshaw, James Dwyer, Graeme Smith, Sarah McDonald, Jill Newstead-Angel, Anne McLeod, Meena Khandelwal, Robert M Silver, Gregoire Le Gal, Ian A Greer, Erin Keely, Karen Rosene-Montella, Mark Walker, Philip S Wells, for the TIPPS Investigators

## TIPPS Study

	Antepartum dalteparin (n=146)	No antepartum dalteparin (n=143)	Difference (95% CI)	p value
Symptomatic major VTE	1 (0.7%)	2 (1.4%)	-0.7 (-3.1 to 1.6)	0.62
Pre-eclampsia	8 (5.5%)	5 (3.5%)	2.0 (-2.8 to 6.8)	0.42
Severe or early onset pre-eclampsia	7 (4.8%)	4 (2.8%)	2.0 (-2.4 to 6.4)	0.38
Small-for-gestational-age infant (<10%)	9 (6.2%)	12 (8.4%)	-2.2 (-8.2 to 3.8)	0.47
SGA (<5%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	-0.7 (-3.7 to 2.3)	0.68
SGA (<3%)	3 (2.0%)	0	2.0 (-0.2 to 4.4)	0.25
Pregnancy loss (any)	12 (8.2%)	10 (7.0%)	1.2 (-4.9 to 7.3)	0.69
Early (≥3 at <10 weeks)	4 (2.7%)	5 (3.5%)	0.8 (-4.8 to 3.2)	0.75
Late (≥2 at >10 weeks or ≥1 at >16 weeks)	6 (4.1%)	2 (1.4%)	2.7 (-1.0 to 6.5)	0.28
Any pre-eclampsia, SGA, or loss or abruption	27 (18.5%)	28 (19.6%)	-1.1 (-10.1 to 8.0)	0.81
Placental abruption	4 (2.7%)	3 (2.1%)	0.6 (-2.9 to 4.2)	0.72
Preterm delivery (<37 weeks)	23 (15.8%)	17 (11.9%)	3.9 (-4.1 to 11.8)	0.34
Birthweight of livebirths (g)	3186.2 (758)	3241.4 (764)	-55.2 (-238.6 to 128.1)	0.55
Major bleeding	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0.7 (-2.4 to 3.7)	1.0
Minor bleeding (non-major)	28 (19.6%)	13 (9.2%)	10.4 (2.3 to 18.4)	0.01
Heparin-induced thrombocytopenia	0	0	..	..

AUMENTA RIESGO SANGRADO CON DALTEPARINA



# Situaciones especiales

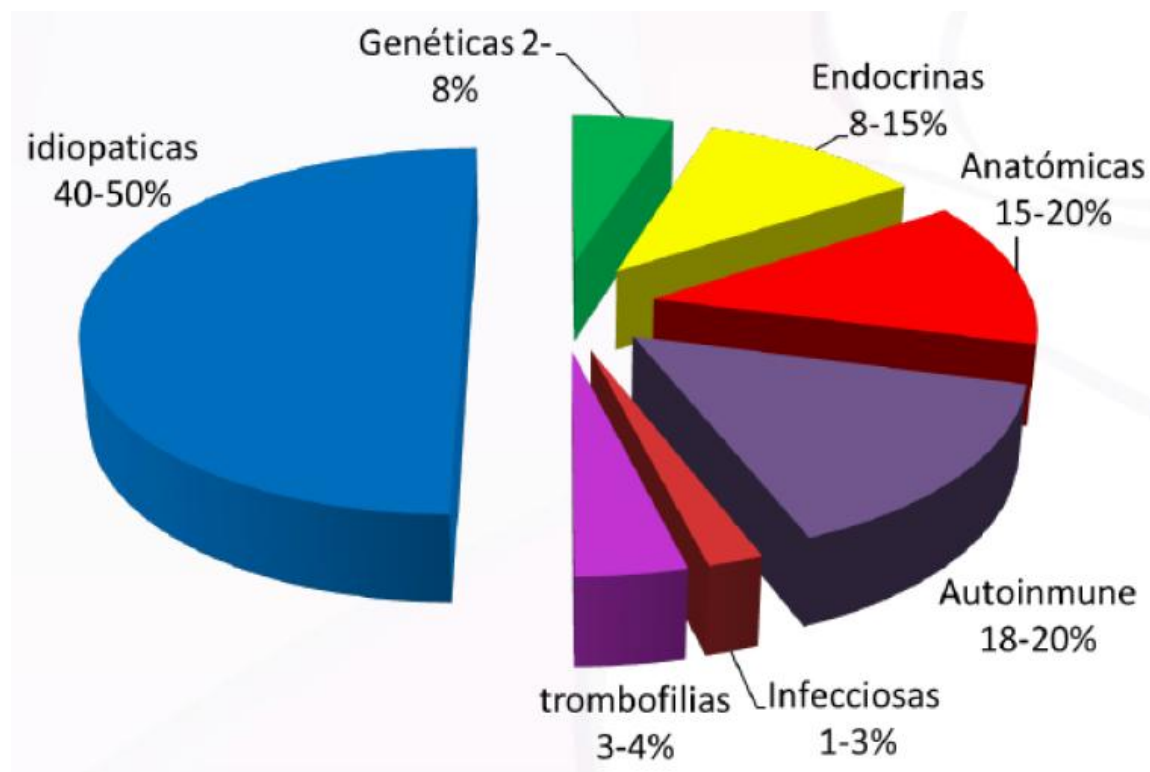
- SHO:
  - Añadir HBPM Profiláctica y mantener 1º trimestre
- Viajes > 8h
  - Medidas posturales
  - Si FR añadir HBPM 1h antes

**ABORTOS DE REPETICIÓN (2 ó más)**



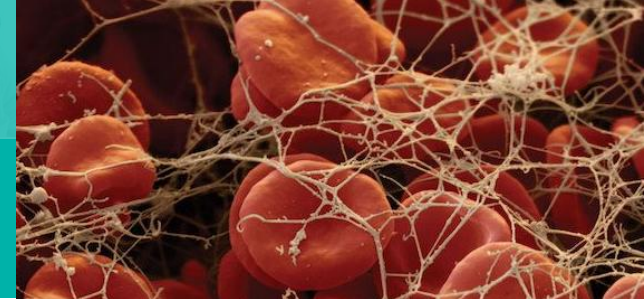
# Abortos de repetición

- Edad materna
- Genética
- Autoinmune
- Trombofilias
- SAF
- Otras





# Trombofilias



- Déficit de proteína C y S
- Déficit de antitrombina III
- Factor V Leiden
- Mutación G20210a de la protrombina
- Mutación MTHFR (hiperhomocisteinemia)

## Causas de trombofilia

Congénitas	Adquiridas
Factor V (G1691A), de Leiden*	Anticuerpos anticardiolipina
Factor II (G20210A)*	Aumento de PAI-1
Fibrinógeno (455 G/A)*	Coagulación intravascular diseminada
Factor XIII (Val34Leu)*	Cáncer
Deficiencia de factor XII (46C/T)*	Síndromes mielodisplásicos
Déficit de proteína C	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Déficit de proteína S	Síndrome de trombosis-trombopenia inducida por heparina
Déficit de antitrombina III	Ingesta de anticonceptivos orales
Déficit de antitrombina II	Síndrome nefrótico
Polimorfismos del PAI-1 (4G/4G)*	Diabetes
Alteraciones del gen de la ECA -D/I*-	Tabaquismo
Déficit del inhibidor del factor tisular	Obesidad/hiperlipidemia
Polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa (C677-T)*	



EXISTE RELACION ENTRE LA MUTACIÓN DEL FC V LEIDEN Y LA MUTACIÓN G20210a DE LA PROTROMBINA  
CON LOS ABORTOS TARDÍOS **Nivel evidencia 1b**

SIN EMBARGO, ESTA RELACION NO SE HA DEMOSTRADO EN ABORTOS < 10 SG POR LO QUE SU ESTUDIO  
SISTEMÁTICO NO SE RECOMIENDA **Nivel de evidencia 1**



## Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia (Review)

de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S

- Recomendaciones

EL TRATAMIENTO CON HBPM PUEDE MEJORAR EL PRONÓSTICO REPRODUCTIVO EN PACIENTES CON AR DEL **2º TRIMESTRE** EN MUJERES PORTADORAS DE UNA TROMBOFILIA HEREDITARIA

**Nivel evidencia 1a**

NO EXISTE EVIDENCIA SUFICIENTE PARA RECOMENDAR EL TRATAMIENTO CON HBPM EN LA PACIENTE CON AR DEL PRIMER TRIMESTRE PORTADORA DE UNA TROMBOFILIA

**Nivel de evidencia 4**

# Síndrome Antifosfolípido (SAF)

## Criterios diagnósticos para SAF

Miyakis S, et al. J Thromb Haemost 2006;4: 295–306

### Criterios clínicos

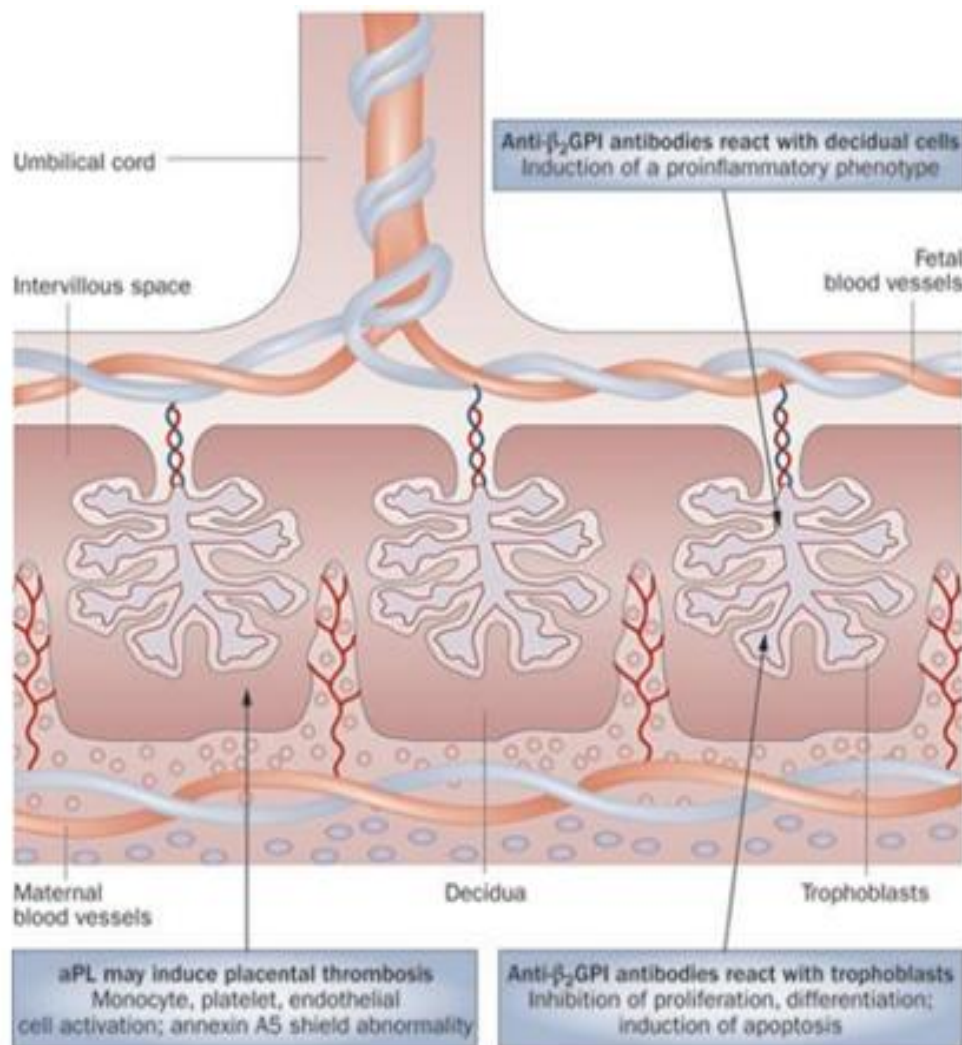
- ✓ **Uno o más** episodios de trombosis arterial o venosa.
- ✓ **3 o más abortos (<10 sem)** espontáneos, consecutivos y no justificados y excluidas causas cromosómicas, hormonales o anatómicas materna.
- ✓ Muerte fetal ( $\geq 1$ ) con feto normal  $\geq 10$  semanas.
- ✓ Nacimientos prematuros (<34 sem) por pre – eclampsia o insuficiencia placentaria.

### Criterios de laboratorio

- ✓ AAC- IgG (títulos moderado o altos)
- ✓ AAC- IgM (títulos moderado o altos)
- ✓ AL
- ✓ Anticuerpos anti-B2 GPI-IgG o IgM

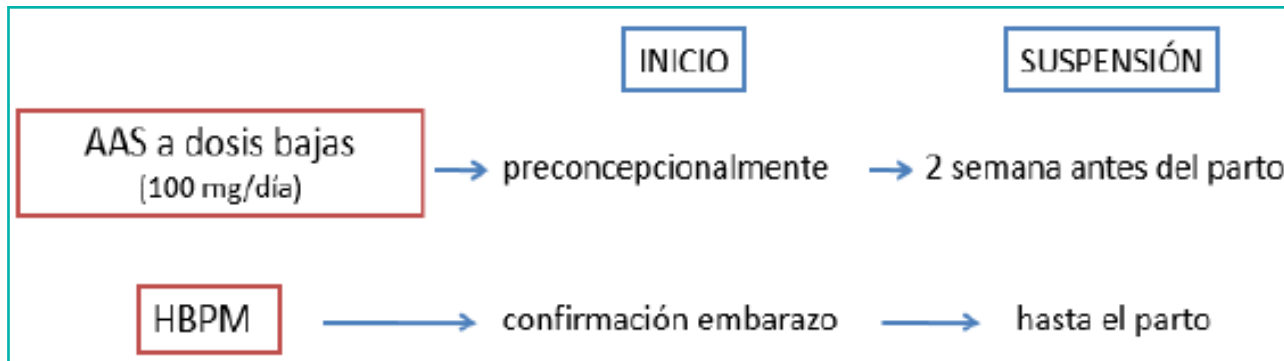
# Fisiopatología SAF

- 5-20% AR
- 11-17% de la PE
- 12-30% CIR



# Anticuerpos SAF

- Poder trombogénico:
    - ❑ Anticoagulante lúpico
    - ❑ Anticardiolipina IgG
      - Alteración de la implantación embrionaria
      - Efecto trombótico en los vasos utero placentarios
      - Insuficiencia placentaria
- **Más frecuente abortos tardíos 8-10 semanas**



- ✓ Inhibe la unión de los anticuerpos al trofoblasto
- ✓ Modifica bioactividad citocinas

# Tratamiento

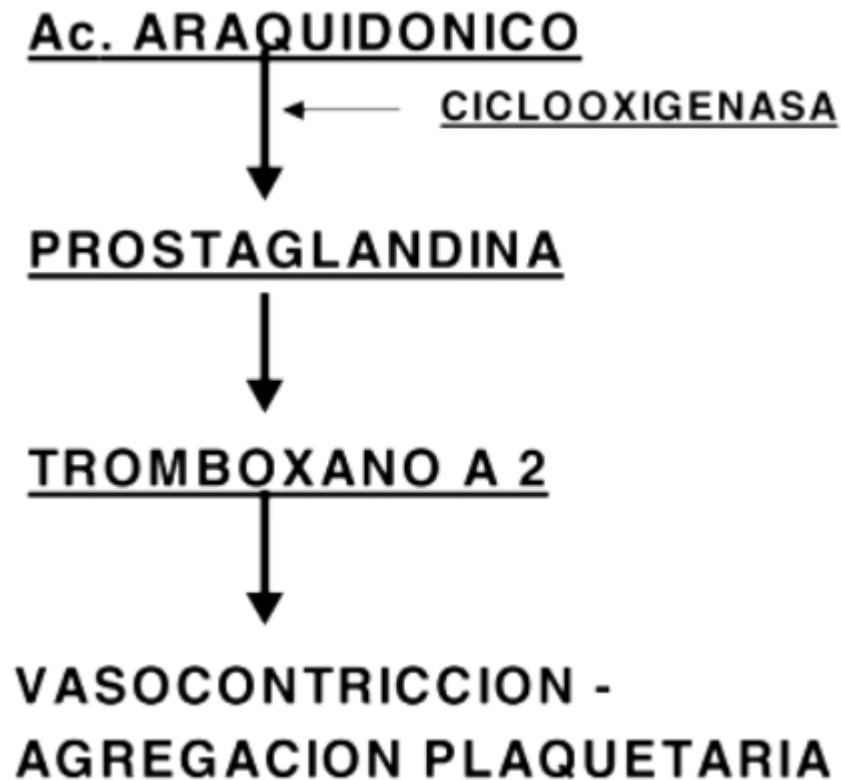
Actualmente **hay evidencia** de que el tratamiento de elección es la combinación de heparina de bajo peso molecular y AAS a dosis bajas 75-150 mg

**Aumenta la probabilidad de RN vivo de un 40 a un 75%**

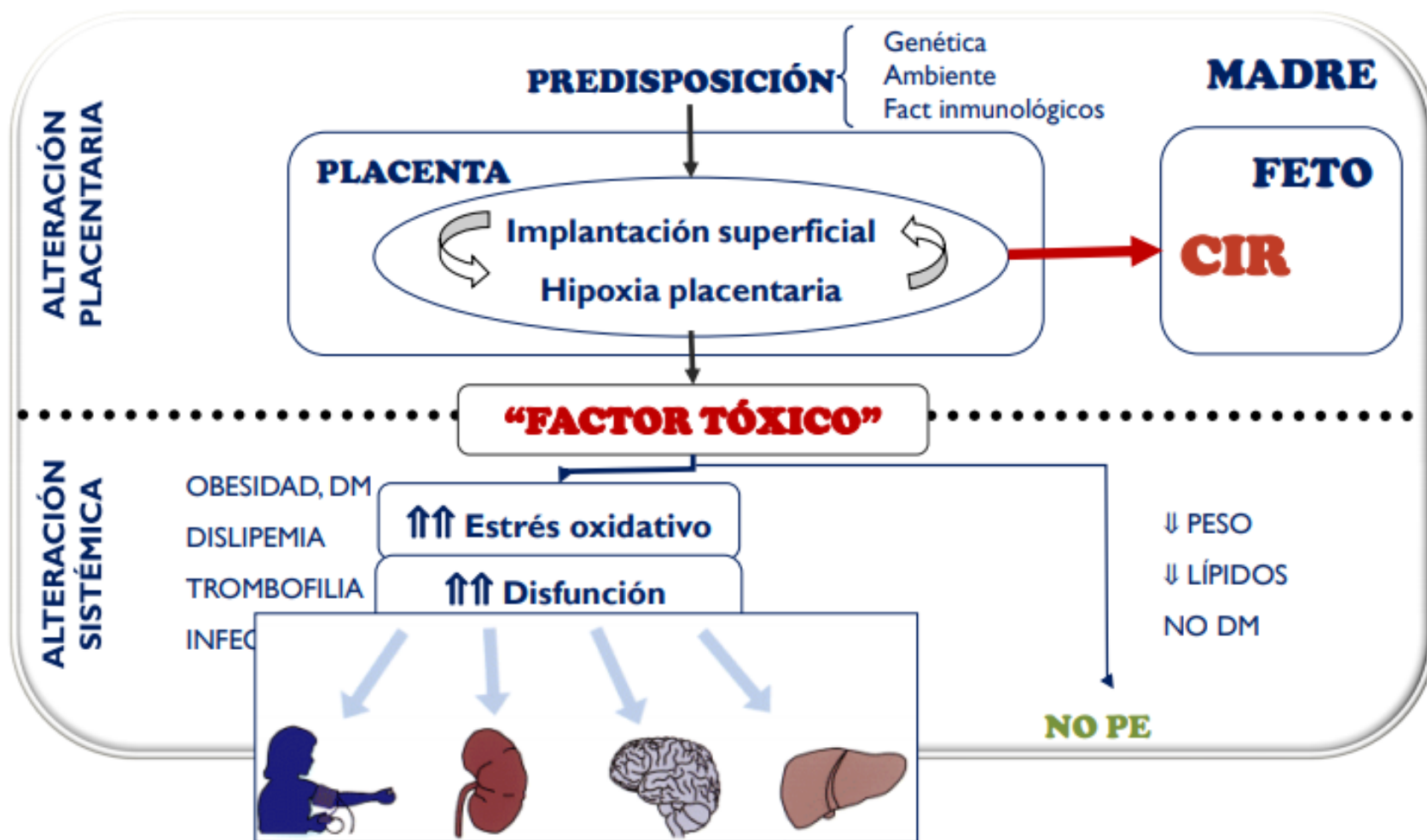
AAF sin manifestaciones clínicas		Abstención/control estricto o AAS*
SAF OBSTÉTRICO	Aborto recurrente (< EG 10)	AAS* preconcepcional AAS* + HBPM profiláctica antenatal
	Pérdidas fetales tardías, CIR, preeclampsia	
SAF con TROMBOSIS	Trombosis arteriales previas	AAS* + HBPM profiláctica
	Trombosis venosa previa	Si AVK: suspender < semana 6 de gestación AAS* + HBPM profiláctica o terapéutica
Puerperio del SAF		HBPM profiláctica 4-6 semanas postparto Si AVK previa, reiniciar. AAS* a largo plazo? (controversia)

# Aspirina

- Mecanismo acción



# PREECLAMPSIA





# Evidencias del uso de aspirina

## Metaanálisis AAS para prevenir la preeclampsia:

Metaanálisis/ Revisión sistemática	EC (n)	Pac. (n)	Riesgo (IC95%) de PE	NNT	Reducción del riesgo	
Duley <i>et al.</i> Cochrane 2007	59	37560	RR 0.83 (0.77-0.89)	72		10%
Askie <i>et al.</i> Lancet 2007	31	32217	RR 0.90 (0.84-0.97)	114		
US Task Force. Annals 2014	15	12504	0.76 (0.62-0.95)	61		
Metaanálisis de subgrupos	EC (n)	Pac. (n)	Riesgo de PE	NNT	50%	
Bujold <i>et al.</i> Obstet Gynecol 2010	34	11348	RR 0.40 (0.34-0.65) Alto riesgo, AAS<16s	9		
Roberge <i>et al.</i> FDT 2012*	5	556	RR 0.11 (0.04-0.33) PE precoz, AAS<16s	4		

\*Comentario recomendado sobre posibles sesgos en: Meher S, Alfirevic Z. Aspirin for pre-eclampsia: beware of subgroup meta-analysis. UOG 2013;41:479-485

# FR Preeclampsia

## Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy

August 2010 (revised reprint January 2011)

NICE Clinical Guideline

If at least two moderate risk factors or at least one high risk factor for pre-eclampsia

### Risk factors for pre-eclampsia

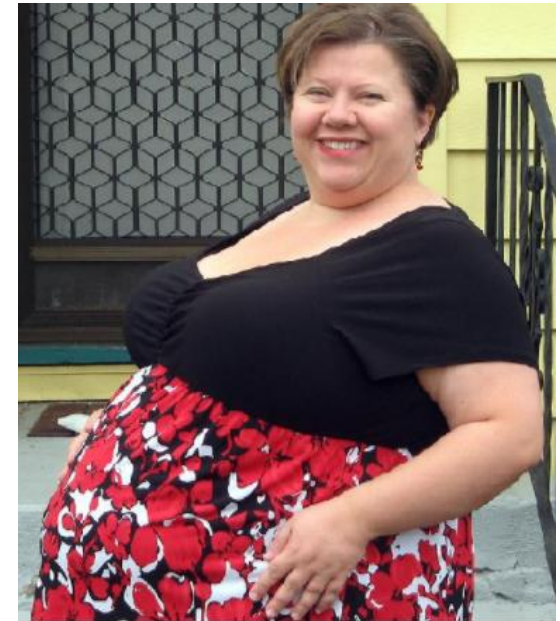
#### *Moderate*

- First pregnancy
- Age  $\geq 40$  years
- Pregnancy interval  $> 10$  years
- BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> at first visit
- Family history of pre-eclampsia
- Multiple pregnancy

#### *High*

- Hypertensive disease during previous pregnancy
- Chronic kidney disease
- Autoimmune disease such as systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome
- Type 1 or type 2 diabetes
- Chronic hypertension

Advise woman to take aspirin\*  
75 mg/day from 12 weeks until birth.





# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2017

VOL. 377 NO. 7

## Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

	822 assigned to placebo	798 assigned to aspirin	Odds Ratio
Preeclampsia at <34 w	15 (1.82%)	3 (0.38%)	0.18 (0.03-1.03)
Preeclampsia at <37 w	35 (4.26%)	13 (1.63%)	0.38 (0.20-0.74)
Preeclampsia at $\geq$ 37 w	59 (7.17%)	53 (6.64%)	0.95 (0.57-1.57)

# Conclusiones



- La HBPM es el fármaco de elección en la profilaxis en pacientes con antecedentes de ETE, trombofilias y/o FR de ETE.
- El uso de HBPM en abortos de repetición sólo está indicado en trombofilias de alto riesgo y abortos del II trimestre.
- En el SAF el tratamiento combinado de AAS y HBPM ha demostrado reducir la mortalidad perinatal.
- La única medida profiláctica efectiva en la reducción de PE es el empleo de aspirina en baja dosis en gestantes de alto riesgo.

Gracias por su  
atención

