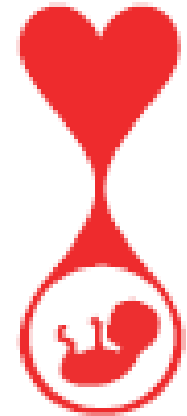


Dra. Adriana Sarto
Centro de Hematología de la Reproducción
Av. Quintana 591 7B. Buenos Aires. Argentina
Tel: 54 11 48001201



Trombofilia y Complicaciones Gestacionales:
Manejo práctico de la medicación antiagregante y HBPM ante procedimientos invasivos y situaciones de sangrado durante el embarazo y el puerperio

Introducción

- Las mujeres que reciben aspirina (AAS) y/o heparina de bajo peso molecular (HBPM), durante su tratamiento, pueden presentar alguna situación de sangrado, que si bien no es causado por el tratamiento, son eventos cotidianos que angustian a las pacientes y que merecen un seguimiento personalizado de cada situación.
- Es también habitual que estas pacientes, puedan necesitar algún procedimiento invasivo que requiera pautas especiales para su realización en cuanto al manejo de la medicación antiagregante y/o anticoagulante

Introducción

- No existen guías completas que orienten a médicos y pacientes frente a estas situaciones.
- Hemos reunido en este documento lo aprendido en la práctica cotidiana en más de 25 años de experiencia en el seguimiento de este tipo de pacientes, que puede constituir una guía de orientación
- **Es fundamental que cada paciente ante cualquiera de las situaciones a las que nos vamos a referir, consulte con su médico de cabecera (hematólogo, obstetra o especialista en fertilidad) quien dará las pautas a seguir para cada caso.**

Aspirina (AAS)

- Es un antiagregante plaquetario
- Actúa sobre mediadores de la activación plaquetaria
- Inhibe la producción de tromboxano A₂
- Se absorbe rápidamente por vía oral, siendo evidente la inhibición de la función plaquetaria a la hora de la administración.
- Vida media de 15–20 minutos.
- Efecto antiagregante dura 7 días

Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)

- Las HBPM son anticoagulantes que derivan de la despolimerización química o enzimática de la HNF, lo que da como resultado fármacos de menor peso molecular y con distintas propiedades :
 - Un menor efecto sobre la trombina (factor IIa),
 - Menor grado de unión a proteínas plasmáticas (lo que mejora sus propiedades farmacocinéticas y contribuye a un efecto anticoagulante más predecible administradas a dosis fijas)
 - Una mayor inhibición dosis dependiente del factor Xa
 - Un menor efecto sobre las plaquetas.

Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)

- Su pico de actividad aparece a las 3-4 horas y después de 12 horas su actividad se ve reducida al 50%.
- Hay varios tipos de HBPM (enoxaparina, nadroparina, bemiparina, tinzaparina y dalteparina) y aunque normalmente se consideran como un grupo homogéneo de fármacos, clínicamente no son intercambiables, debiéndose respetar sus indicaciones y posología.
- Su aclaramiento es renal, por lo que en enfermos con insuficiencia renal su vida media está incrementada y debe ajustarse la dosis
- No atraviesan la placenta
- Son seguras y efectivas durante el embarazo.

Uso de AAS y HBPM en reproducción

Las situaciones por las cuales las mujeres reciben AAS y/o HBPM pueden ser diversas, pudiendo ser diferente:

1. Su indicación
2. El momento de utilización
3. La dosis

Uso de AAS y HBPM en reproducción

1. Su indicación

- Durante el embarazo
- Periparto
- Postparto
- Preconcepcional en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)

Uso de AAS y HBPM en reproducción

2. Dosis

- Profiláctica fija
- Profiláctica ajustada
- Terapéutica o anticoagulante

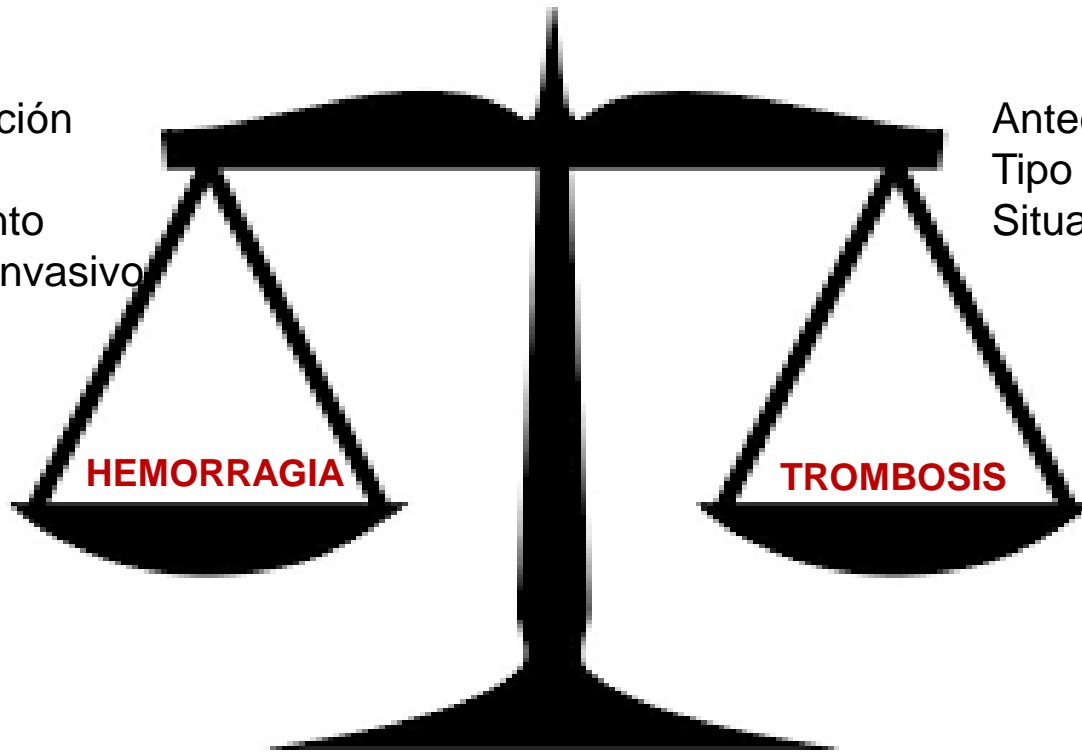
Uso de AAS y HBPM en reproducción

3. Indicación

- Trombopprofilaxis del tromboembolismo venoso y/o arterial.
- Tratamiento del episodio agudo de trombosis
- Profilaxis de aborto o complicaciones vasculares placentarias tardías (CVPT) en mujeres con antecedentes obstétricos adversos y trombofilia
- Para mejorar la tasa de implantación en TRA basado en los efectos posibles de la HBPM sobre la implantación embrionaria

Uso de AAS y HBPM en reproducción

Tipo, origen y duración del sangrado
Tipo, sitio y momento del procedimiento invasivo



Antecedente personal
Tipo de trombofilia
Situaciones comórbidas

Sangrados Procedimientos invasivos

En cada situación hay que poner en la balanza el riesgo de sangrado VS el riesgo de trombosis, y es por este motivo que cada situación necesita un análisis personalizado para actuar correctamente

Uso de AAS y HBPM en reproducción Durante el embarazo

A) SANGRADOS

a) Sangrado obstétrico

- Sangrado de implantación
- Metrorragias de 1er trimestre
- Hematomas intrauterinos
- Metrorragias de 2do y 3er trimestre

b) Sangrado no obstétrico

B) PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

- Procedimientos de diagnóstico genético prenatal con técnicas invasivas
- Cerclaje

Sangrado de implantación

- Ocurre por la anidación del embrión en el útero.
- Se presenta aproximadamente en el 25% de los embarazos
- En general dura de 1 a 3 días
- Suele ser más leve que el sangrado por menstruación y más oscuro
- Se produce en las primeras semanas de gestación, momento en el que el útero está muy irrigado y sangra con facilidad.
- Esto ocurre entre los seis y los diez días después de la fecundación, período que concuerda con la fecha esperada para la menstruación, por lo que se suele confundirse

Sangrado de implantación: Qué hacemos?

- Suspendemos aspirina.
- Mantenemos dosis profiláctica de HBPM o en algunos casos si es posible suspendemos por 1 o 2 días dependiendo de la magnitud del sangrado y los antecedentes de la paciente.
- Progesterona (a criterio gineco-obstétrico, si es posible oral)
- Reposo
- Calmamos la ansiedad de la paciente explicando el motivo
- Si podemos confirmamos embarazo con BHCG cuantitativa

Metrorragias de 1er trimestre

- El sangrado vaginal durante el primer trimestre complica el 25% (10-30%) de los embarazos.
- En pacientes en tratamiento con HBPM y aspirina puede ser más frecuente o más evidenciable

Diagnósticos diferenciales

Causa Obstétrica	Causa ginecológica	Causa inexplicable
Aborto Embarazo ectópico Enfermedad trofoblástica	Trauma (post coital) Cervicitis Vaginitis Pólipo Angioma vulvar o vaginal	La hemorragia del 1er trimestre puede ser un marcador de un defecto primario en el placentación y asociarse a mayor riesgo de CVPT

Qué hacemos?

Metrorragias del 1 trimestre: Inexplicable

- **Lykke JA, 2010:** La hemorragia vaginal del primer trimestre se asoció con mayor riesgo parto prematuro, RPM, DPPNI Y PE severa.
- **North et al., 2011:** El sangrado vaginal prolongado durante un mínimo de 5 días en el embarazo temprano se asoció con un aumento del doble de riesgo de PE.
- **Weiss et al, 2004:** El sangrado vaginal leve durante el primer trimestre se asoció con riesgo de PE, parto prematuro y DPPNI, mientras que las metrorragias importantes se asoció con mayor riesgo de RCIU, RPM y DPPNI

Todos estos trastornos se han relacionado con placentación superficial, vasculopatía decidual y aterosclerosis aguda (**Brosens et al., 2002, 2009;** **Veerbeek et al., 2015**).

La hemorragia del 1er trimestre puede ser un marcador de un defecto primario en la placentación

Metrorragias de 1er trimestre

- **Salafia et al.1995:** mayor prevalencia de hemosiderina decidual en pacientes con:

Parto prematuro de menos de 32 semanas: 43%

PE temprana: 60%

RPM: 38%

Comparado con 0,8% en parto de término.

La hemorragia de primer trimestre se asocia comúnmente con deposición de hemosiderina decidual, lo que sugiere que la hemorragia decidual es la principal causa de hemorragia de primer trimestre.

Metrorragias de 1er trimestre



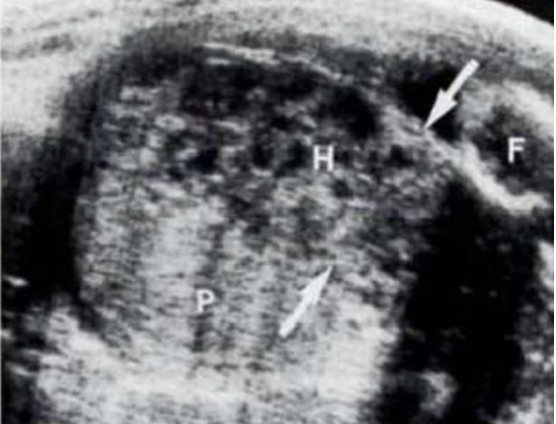


Hematoma intrauterino

- Hematoma intrauterino (HIU) es un fenómeno común en ecografía obstétrica rutinaria, especialmente en el primer trimestre de la gestación.
- La incidencia de HIU oscila 0,46% y 39,5%, dependiendo de las poblaciones estudiadas, edad gestacional al diagnóstico y definición.
- En nuestra población de pacientes con trombofilia y antecedente de complicaciones gestacionales los observamos en alrededor del 20-30%
- La significación clínica de HIU siempre ha sido polémico desde que fue descrito por primera vez en 1981

Hematoma intrauterino

Clasificación de HIU

1) Subcoriónico (SCH)	2) Retroplacentario	3) Preplacentario o Subamniótico
Entre el miometrio y las membranas de la placenta o en el margen de la placenta	Entre la placenta y el miometrio	Entre la placenta y las membranas amnióticas
81%	16%	4%
		

Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications: A Systematic Review. Lan Xiang, Zhaolian Wei, Yunxia Cao. 2014

Hematoma intrauterino

- **Pearlstone 1993.** Reportó que los HIU SCH pequeños eran frecuentes en el 1er trimestre y que no plantean ningún riesgo adicional para el embarazo en curso.
- **van Oppenraaij 2009.** Postula que la presencia de HIU está fuertemente asociada con eventos adversos durante el embarazo (HT gestacional, PE, DPPNI, parto prematuro , RCIU y bajo Apgar a 5 minutos).
- **Tuuli 2011.** Un meta-análisis demostró que el SCH se asoció con un mayor riesgo de pérdida precoz y tardía del embarazo, DPPNI y RPM.
- **Lan Xiang 2014.** Esta revisión de la literatura indica que un HIU retroplacentario posterior o subcoriónico en el fundus del útero, o persistente tendrá peor pronóstico en los embarazos en curso.

Hematoma intrauterino

Que hacemos?

- Evaluamos factores pronósticos: el volumen, ubicación, edad gestacional, duración y la presencia o ausencia de sangrado vaginal.
- Suspendemos aspirina
- Mantenemos dosis profiláctica de HBPM
- Progesterona (según criterio obstétrico)
- Reposo
- En algunos casos corticoides a dosis baja
- Control seriado de ecografía para ver evolución
- Calmar ansiedad de la paciente

Hemorragia obstétrica de 2do 3er trimestre

Placenta previa	DPPNI	Placenta Accreta	Vasa Previa
La placenta se implanta en el segmento uterino inferior, total o parcialmente, obstruyendo el OCI	Separación prematura de una placenta previamente implantada normalmente Evidente u oculta Total o parcial	Placenta anormalmente adherida al útero con invasión de miometrio, serosas e incluso órganos adyacentes	Los vasos sanguíneos fetales del cordón umbilical o placenta cruzan la entrada del canal del parto por debajo de la presentación fetal
Se presenta en el 0,5% de los embarazos	0,4-1% de los embarazos	1 en 2510 embarazos	1 en 2500 partos
La hemorragia es brusca, indolora, sangre roja rutilante e intermitente.	Sangrado vaginal con dolor abdominal o silente	Puede producir sangrado masivo	RPM con sangrado vaginal

Qué hacemos?

Sangrados no obstétricos durante el embarazo

Hematomas en sitios de aplicación de HBPM

Epistaxis

Gingivorragia

Hematuria

Proctorragia

Angiomas en mucosa oral

Que hacemos?

Procedimientos invasivos

- Procedimientos de diagnóstico genético prenatal con técnicas invasivas
- Cerclaje
- Procedimientos odontológicos
- Cirugía general

Procedimientos de diagnóstico genético prenatal con técnicas invasivas

Biopsia de vellosidades coriónicas	Amniocentesis	Cordocentesis	Fetoscopia
Enfermedades genéticas y metabólicas	Cromosomopatías, DTN, infecciones (PCR)	Enfermedades metabólicas, anemia, trombocitopenia inmune, transfusión sanguínea	Terapia quirúrgica fetal
Vía transcervical o transabdominal	Vía transabdominal	Vía transabdominal	
Vellosidades del corion frondoso	Líquido de la cavidad amniótica	Sangre de cordón	
10-12 semanas	15-17 semanas	18-20 semanas	Después de semana 20

Que hacemos?

Procedimientos de diagnóstico genético prenatal con técnicas invasivas Qué hacemos?

Día	-2	-1	0 PROCEDIMIENTO	+1	+2
Aspirina*	NO	NO	NO	NO	NO
ENOXAPARINA	40 mg a la mañana	NO	NO	NO	40 mg a la noche

*La aspirina sería prudente suspenderla 7 días antes del procedimiento, pero en nuestra experiencia suspendiendo 48 hs antes no hemos tenido complicaciones

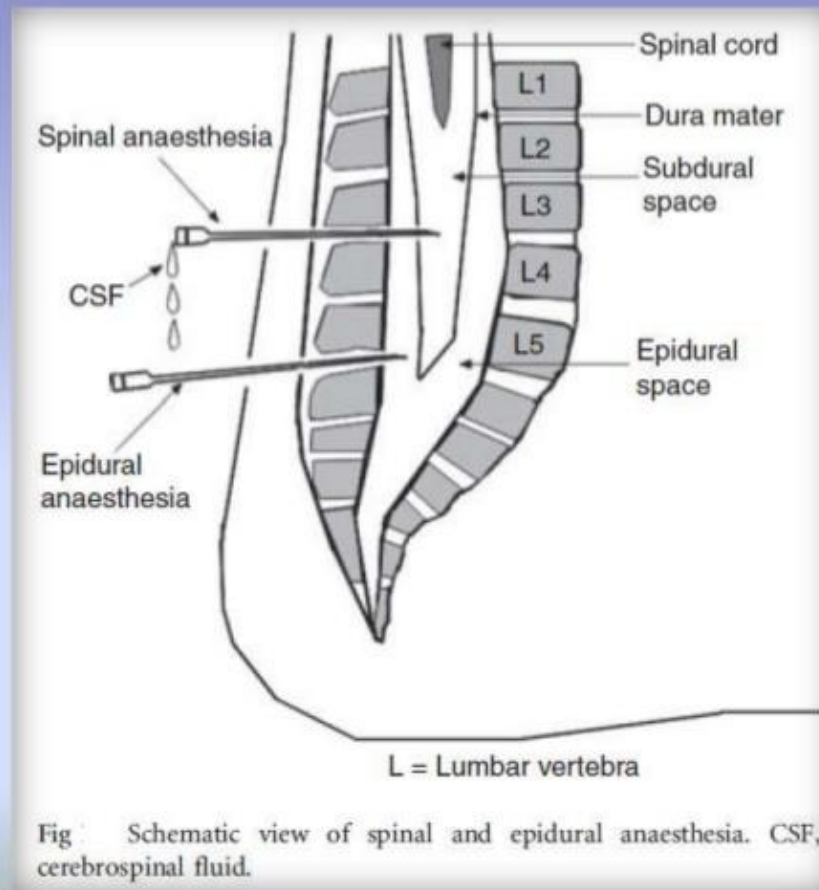
Periparto

Nuestras recomendaciones:

- Suspendemos aspirina en semana 35 (En casos de antecedente de ACV isquémico o pacientes con sten preferimos suspender en semana 36)
- Si la paciente recibe HBPM profiláctica a dosis ajustada bajamos a enoxaparina 40/día en semana 37 (siempre que no haya signos de hipoflujo placentario en el embarazo en curso y si los antecedentes personales de la paciente lo permiten).
- Suspendemos enoxaparina 48 hs previo a parto o cesárea (programado)

	-2	-1	Parto o cesárea
Enoxaparina	40 mg a la mañana	NO	Reinicio enoxaparina 40/día 12 hs postparto

Anesthesia neuroaxial



Anestesia neuroaxial:

Factores que aumentan el riesgo de hematoma peridural en la embarazada

El crecimiento uterino provoca compresión del espacio peridural causando ingurgitación de los vasos

La disminución del número y la función plaquetaria, especialmente en mujeres con desórdenes hipertensivos del embarazo

Recuento plaquetario mínimo recomendado: 75000 - 100000/mm³

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. 2014

- Para las mujeres con **HBPM** la anestesia neuroaxial puede administrarse:
 - **Dosis profiláctica:** un mínimo de 12 horas después de la última dosis (III-B):
 - **Dosis terapéutica:** después de 24 horas desde la última dosis. (III-B)

- Anestesia neuraxial debe evitarse en una mujer que está completamente anticoagulada o cuando hay evidencia de coagulación alterada. (II-3A)

Punción aspiración folicular en TRA

Qué hacemos?

Día	-2	-1	0 PROCEDIMIENTO	+1
Aspirina*	NO	NO	NO	SI
ENOXAPARINA	40 mg a la mañana	NO	NO	40 a la mañana

*La aspirina sería prudente suspenderla 7 días antes del procedimiento, sin embargo en nuestra experiencia suspendiendo 48 hs antes no tenemos complicaciones.

El día de la transferencia embrionaria indicamos que la dosis de heparina de ese día se aplique posterior al procedimiento

Gracias por su atención



Adriana Sarto
MN 74918