



GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

ELEGIR CON PRUDENCIA Y EVIDENCIA NOTA N.º 2 ACTUALIZACION 2023 (1º versión 2016, 2º versión marzo 2020) ANTICOAGULANTES ORALES EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

OBJETIVO: Esta nota sobre uso de anticoagulantes orales en la mujer en edad fértil tiene como objetivo brindar información referente a la seguridad de su uso en esta población.

El tratamiento del tromboembolismo venoso representa la principal indicación de anticoagulación en este grupo etario. Dicho tratamiento puede ser por un período limitado o por tiempo indefinido con lo cual es fundamental conocer el efecto que pueden ejercer en el embarazo ya sea como riesgo teratogénico y/o de sangrado fetal.

Los anticoagulantes orales, comprenden los anti-vitamina K (AVK): warfarina y acenocumarol en nuestro país, y los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) que incluyen a inhibidores directos de la trombina: dabigatran y los inhibidores directos del Factor Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban Tanto los AVK como los DOAC, atraviesan la placenta y con excepción de situaciones muy puntuales; su uso no está indicado en caso de embarazo.

1. AVK y embarazo ⁽¹⁾:

- Pueden producir sangrado fetal.
- Aumentan la probabilidad de abortos y muerte fetal.
- Presentan un perfil de teratogenicidad conocido como “embriopatía por warfarina” o “síndrome fetal por warfarina”, descrito por primera vez en 1980 y caracterizado por malformaciones esqueléticas: hipoplasia nasal, condrodysplasia punctata además de atrofia óptica y trastornos cognitivos. El período de mayor riesgo es entre las 6 – 9 semanas. Si bien fue descrito para la warfarina, puede ser inducido por cualquiera de los otros AVK.
- Deben considerarse situaciones especiales como es el caso de las embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas donde su uso está indicado debido al elevado riesgo tromboembólico, debiendo ser interrumpidos entre las semanas 6 – 12.

2. DOAC y embarazo:

Las mujeres embarazadas y en lactancia fueron excluidas en los ensayos clínicos fase III pivotaes, por lo que el efecto en embarazo proviene de su estudio en animales y de reportes de casos. Atraviesan la barrera hemato-placentaria y no comparten un perfil único de acción/ teratogénesis.

- Dabigatran: por su alto peso molecular, es el DOAC con menor pasaje trasplacentario ⁽²⁾.
- Si bien el rivaroxabán presenta una alta tasa de unión a proteínas (92 -95 %), la forma libre atraviesa rápidamente la placenta por difusión pasiva ⁽³⁾.
- En estudios en animales dabigatran, edoxaban y rivaroxaban afectan el desarrollo fetal, se asocian a malformaciones y trastornos en la osificación, tienen un impacto negativo en la



fertilidad y disminuyen la tasa de implantación; mientras que para el apixaban no han demostrado un efecto perjudicial en el feto ni compromiso de la fertilidad ^(4,5).

- Todos los DOAC han demostrado pasaje a la leche.

Resultados de estudios de la vida real:

En un análisis de 357 reportes de exposición durante embarazo de diferentes fuentes de estudios de farmacovigilancia ⁽⁶⁾, 233 casos efectivos (luego de la exclusión de los casos duplicados):

- En 137/233 se obtuvo información de la evolución de los embarazos: 48,9 % nacidos vivos, 22,6 % abortos espontáneos y 28,5 % terminaciones electivas de embarazos. No hubo reportes de sangrado fetal. Anomalías congénitas fueron reportadas en 3 casos de los nacidos vivos, en 3 casos de las pérdidas fetales y en 1 caso de la interrupción voluntaria. El 75 % de las mujeres había sido expuesta a rivaroxaban, seguidas de dabigatran, apixaban y edoxaban en menor porcentaje.
- La tasa de abortos reportada es similar a la de la población general e inferior a la reportada con AVK (30 %).

Resulta interesante el análisis del registro *VIGIBASE*⁽⁶⁾ (la mayor base de datos de reportes individuales de seguridad de drogas, dependiente de la Organización Mundial de la Salud) porque a diferencia de otros; se destaca por el análisis de causas alternativas que pudieran actuar como variables confundidoras y las interacciones entre drogas.

- Así 26/42 (43,3 %) de los casos de abortos, tenían otra etiología posible y 14 (23,3 %) una potencial interacción con otras drogas. Cuando se analizan todos los casos juntos el rivaroxaban presenta un OR de 2,7 (IC95 %: 1,79 – 4,07) de aborto espontáneo, sin embargo, cuando se consideran sólo los casos no afectados por variables confundidoras se pierde la asociación estadísticamente significativa. En el caso del apixaban el OR para la población global es de 6,76 (IC95 % 2,99 – 15,25) y mantuvo la significancia estadística en el análisis restringido.
- En pocas palabras la evidencia disponible aún resulta insuficiente para poder establecer el perfil de seguridad de los DOAC en el embarazo

PLANIFICACION DEL EMBARAZO ⁽⁷⁾

DIFERENTES ESCENARIOS POSIBLES:

1. Mujeres en tratamiento con DOAC por historia de TEV con BAJO riesgo de recurrencia que desean embarazo. Se sugiere completar tratamiento con DOAC y suspenderlo. En caso de embarazo realizará trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante todo el embarazo y puerperio si el evento de TEV estuvo relacionado con factor hormonal; sólo durante el puerperio si fue un factor de riesgo mayor transitorio



2. Mujeres en tratamiento con DOAC por historia de TEV con ALTO riesgo de recurrencia que desean embarazo. La indicación de tratamiento anticoagulante es por tiempo indefinido. Las opciones serían:
 - Suspender el DOAC y cambiar por HBPM: es la opción más segura en caso de embarazo, pero poco práctica. El tiempo de concepción es impredecible y puede llevar meses o incluso años.
 - Suspender DOAC y cambiar por anti-vitamina K: en esta opción debe considerarse el 6 – 11 % de embriotoxicidad por AVK.
 - Continuar el tratamiento con DOAC hasta la confirmación de embarazo y cambiar a HBPM con test de embarazo positivo. Es la opción más recomendable.
3. Embarazo no planificado en una mujer en tratamiento con DOAC: suspender inmediatamente el tratamiento y cambiar por HBPM.

Otro aspecto importante del uso de anticoagulantes orales en mujeres jóvenes es el incremento en el sangrado menstrual.

Un 66 % de las mujeres anticoaguladas con AVK evidencia incremento en el sangrado menstrual ⁽⁸⁾.

En lo referente a los DOAC, parecería ser un efecto de grupo puesto que los inhibidores de anti Xa se asocian a un incremento del sangrado menstrual comparados con warfarina, siendo más evidente para el rivaroxabán con un OR 2,1 (IC 95% 1,57 -2.89), a diferencia del dabigatran que se asocia a un 41 % menos sangrado menstrual comparado con AVK ^(9,10).

Bibliografía:

- 1- Chetot T, Taufana S, Benoit E, Lattard V. Vitamin K antagonist rodenticides display different teratogenic effect. *Reprod Toxicol* 2020; 93: 131 – 136.
- 2- Bapat P. et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6): 1256 – 1261
- 3- Bapat P, Ribeiro Pinto LS, Lubetsky A, Berger H, Koren G. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 710e1-6.
- 4- Bavalia R, Middeldorp S, Weisser G, Espinola-Klein C. Treatment of venous thromboembolism in special populations with direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2020; 120: 899 – 911.
- 5- Beyer-Westendorf J et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants and the challenge of events reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116(4): 651-8.
- 6- Messa M, Mascolo A, Callreus T, Capuano A, Rossi F, Andersen M. Direct acting anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insights from VigiBase. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7236.
- 7- Beyer-Westendorf J, Marten S. Reproductive issues in women on direct oral anticoagulants. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; e 12512
- 8- Huq FY, Tvarikova K, Arafa A, Kadir R. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulants. *Contraception* 2011; 84: 128 – 132.



GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

- 9- Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Vascul Pharmacol* 2017; 93- 95: 1-5.
- 10- Huisman MV, Ferreira M, Feuring M, Fraessdorf M, Klok FA. Less abnormal uterine bleeding with dabigatran than warfarin in women treated for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1775-8.