

Hemostasia y trombosis en las complicaciones obstétricas

Disorders of thrombosis and haemostasis in pregnancy

**Anticoagulantes orales directos
en mujeres en edad fértil.
Experiencias en la vida real**

**DOACs in women of childbearing age.
Real-life experience**

Casais P

*Centro de Hematología Pavlovsky- Instituto de Investigaciones Epidemiológicas,
Academia Nacional de Medicina*

pcasais@hotmail.com



**III CURSO
EDUCACIONAL
DE LA ISTH.
EDUCACIONAL I**

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 233-237
Septiembre 2016

Palabras clave: anticoagulantes orales directos,
embarazo,
menorragia.

Keywords: direct oral anticoagulants,
pregnancy,
menorrhagia.

Introducción

En el grupo de mujeres en edad fértil, los anticoagulantes orales directos (DOACs) plantean algunas cuestiones exclusivas para este grupo de pacientes, siendo la toxicidad reproductiva y el efecto sobre las menstruaciones las más relevantes en la práctica clínica.

Los estudios en modelos animales evidenciaron que los DOACs no tienen efecto sobre la fertilidad, aunque se observaron pérdidas post-implantación, malformaciones vasculares, cardíacas y esqueléticas así como alteraciones en la osificación, y si bien los DOACs presentan baja concentración en órganos fetales, la misma es alta en la leche materna⁽¹⁻³⁾.

Basados en estas observaciones, el uso de DOACs

está formalmente contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Es importante conocer las recomendaciones actuales para el uso de DOACs en mujeres en edad fértil; así como los datos farmacocinéticos y de los reportes de fármaco-vigilancia de los casos de embarazo expuestos a DOACs.

Toxicidad reproductiva

Por toxicidad reproductiva se entiende el potencial de provocar problemas de infertilidad en la mujer tratada con estos fármacos, teratogénesis (embrio-toxicidad) y los efectos sobre el lactante. En teoría, se deberían considerar también los efectos fetales de la exposición paterna a DOACs, sin embar-

go la escasa evidencia al respecto no permite hacer ninguna recomendación en la actualidad.

1. Mecanismos generales de embrio-toxicidad

La embrio-toxicidad depende del momento de la exposición al fármaco durante la gestación. Si la exposición ocurre en el período pre-implantatorio, que es el intervalo entre la fertilización hasta la implantación, el efecto es “todo o nada”, es decir, falla de implantación y aborto o recuperación total, sin malformaciones.

Entre las semanas 6^a y 10^a de gestación tiene lugar la organogénesis por lo que el riesgo de malformaciones es mayor en esta etapa del desarrollo fetal; sin embargo, dado que el desarrollo cerebral, genital y del paladar suceden más tarde, se considera que el riesgo permanece hasta la semana 20–22.

Aunque la probabilidad de malformaciones disminuye luego de la semana 22, en la paciente tratada con anticoagulantes el riesgo de sangrado tanto materno como fetal persiste durante todo el embarazo.

2. Placenta y DOACs

La placenta humana es un órgano de características únicas, cuya estructura difiere de las demás especies. A diferencia de otras especies, la barrera placentaria humana comprende una única capa de células multinucleadas (sincitiotrofoblasto) que limita la velocidad de ingreso de sustancias en los capilares fetales. Se han descritos tres mecanismos fundamentales de intercambio en la placenta: difusión simple, transferencia mediada por transportadores y endo/exocitosis⁽⁴⁾.

Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos condicionan el nivel de pasaje a través de la barrera placentaria: el peso molecular (PM), el pKa (pH en el cual el 50% de la droga está ionizada), y el grado de unión proteica serían los principales determinantes. La mayoría de los fármacos, especialmente las drogas con $PM \leq 500$ Daltons (Da), ionizadas y liposolubles, atraviesan la placenta por difusión simple. Los compuestos con $PM > 600$ Da tienen mayor dificultad para cruzar la barrera placentaria⁽⁵⁾. La capacidad de un fármaco de atravesar la placenta se categoriza según la relación concentración de la droga en sangre fetal / sangre materna determinada mediante el modelo de perfusión placentaria ex-vivo. Se considera que existe pasaje cuando la relación concentración de droga en sangre fetal/

sangre materna es 0.1-1.0; el intercambio puede ser limitado (relación <0.1), o presentar acumulación en el compartimiento fetal (> 1.0)⁽⁶⁾. Por sus características químicas (altamente polar y con enlaces de hidrógeno), el dabigatrán es el DOAC con menor pasaje placentario. El dabigatrán (472 Da), y su prodroga, dabigatrán etexilato (628 Da), presentan un pasaje placentario de 0.33 y 0.17 a las 3 horas, respectivamente⁽⁶⁾. El rivaroxabán (436 Da) y el apixabán (460 Da) atraviesan fácilmente la placenta, probablemente por difusión pasiva, con un pasaje de 0.69 y 0.9 a las 3 horas, respectivamente^(7,8).

El interés por las enzimas placentarias y los transportadores placentarios en la interfase materno-fetal y su rol tanto en la concentración de drogas en circulación fetal como en el desarrollo de toxicidad ha aumentado en los últimos años. Algunos estudios sugieren anomalías fetales asociadas al uso durante el primer trimestre de la gestación de determinadas drogas sustratos, inductoras y/o inhibidoras de la glicoproteína P presente en la placenta⁽⁹⁾. Si esto es relevante en el caso del dabigatrán (sustrato de la glicoproteína P) y de los demás DOACs no ha sido investigado hasta el momento.

3. Datos de farmacovigilancia - reportes de casos

Hasta el momento se han reportado 233 exposiciones a DOACs durante la gestación⁽¹⁰⁾. En la **Tabla 1** se detalla la evolución de los embarazos según el DOAC al que fueron expuestos. La incidencia de abortos espontáneos en las mujeres expuestas a DOACs durante la gestación es similar a la observada en la población general. Aunque se informaron 7 casos de malformaciones anatómicas (3 de ellas posiblemente asociadas a embriotoxicidad), la falta de un patrón recurrente en dichas anomalías y la ocurrencia de malformaciones anatómicas en recién nacidos de mujeres no expuestas a DOACs, no permite arribar a ninguna conclusión en cuanto a causalidad.

La evidencia más completa proviene del Centro de Farmacovigilancia y Embrio-toxicidad Alemán (German Embryotox Pharmacovigilance Centre) que evaluó el efecto de la exposición a rivaroxabán en 63 embarazos y recién nacidos hasta la 6^a semana post parto⁽¹¹⁾. La mayoría de las exposiciones ocurrió durante el primer trimestre, y fue suspendida al conocer el embarazo. De las 37 gestas con seguimiento completo, se observaron 23 nacidos vivos y

6 abortos espontáneos. Sólo se documentó una malformación cardíaca mayor en una mujer polimedica- da y con antecedentes de malformación cardíaca fe- tal en una gesta previa (no expuesta a rivaroxabán).

Tabla 1. Reporte de exposiciones a DOACs durante el embarazo*

Droga	Total exposi- ciones N=233	Sin informa- ción N= 93	Embarazo en curso N=3	Evolución del embarazo N= 197		
				Nacido Vivo N= 67	Aborto espon- táneo N=31	Terminación electiva N=39
				N (%)		
Apixabán	21	9/21 (42.9)	0/21	5/21 (23.8)	4/21 (19)	3/21 (14.3)
Dabigatrán	26	14/26 (53.8)	0/26	3/26 (11.5)	2/26 (7.7)	7/26 (26.9)
Edoxabán	10	0/10	0/10	6/10 (60)	1/10 (10)	3/10 (30)
Rivaroxabán	176	70/176 (39.8)	3/176 (1.7)	53/176 (30.1)	24/176 (13.6)	26/176 14.8)

* Datos de Referencia 10

4. Recomendaciones

Las recomendaciones actuales del Subcomité de Hemostasia y Trombosis en la Mujer de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis⁽¹²⁾ incluyen:

- a) Toda mujer en edad fértil que sea tratada con DOACs debe ser cuidadosamente informada antes de comenzar el tratamiento sobre la necesidad de evitar el embarazo. En caso de desear un embarazo, rotar a dicumarínicos o heparina de bajo peso molecular.
- b) En caso de que el embarazo ocurra durante el tratamiento con DOAC, se debe suspender inmediatamente y comenzar con heparina de bajo peso molecular. Se debe informar a la paciente que los DOAC son considerados, en cuanto a su potencial de embriotoxicidad, drogas Categoría C (i.e.: los estudios de reproducción animal mostraron efectos fetales adversos pero no existen estudios controlados en humanos, sin embargo, los potenciales beneficios de la droga podrían

justificar su uso en el embarazo a pesar de los eventuales riesgos). Se recomienda monitoreo obstétrico y fetal precoz.

- c) Dada la falta de evidencia sobre la seguridad de los DOACs durante la lactancia, se recomienda que las mujeres que amamantan no sean tratadas con DOACs.

Si bien no hay ninguna indicación formal al respecto, parece de buena práctica realizar un test de embarazo previo al comienzo del tratamiento con DOACs.

Efecto de los DOACs sobre el sangrado menstrual

La anticoagulación oral tanto con dicumarínicos como con DOACs aumenta el sangrado menstrual^(13,14).

1. Evidencia de la literatura

Un sub-análisis de los estudios EINSTEIN DVT

y EINSTEIN PE⁽¹⁵⁾ comparó la incidencia de menorragia en 1888 mujeres menores de 60 años anticoaguladas con enoxaparina seguida de agentes anti-vitamina K o con rivaroxabán (463 de las cuales recibían tratamiento hormonal). En el grupo tratado con rivaroxabán la incidencia de sangrado uterino anormal fue mayor que en el grupo tratado con enoxaparina/dicumarínicos (HR 2.13, IC 95% 1.57-2.89), independientemente de si recibían o no tratamiento hormonal concomitante. Es importante aclarar que la mayoría de los sangrados menstruales anormales en la rama rivaroxabán ocurrieron durante el primer mes de tratamiento cuando la dosis es mayor (30 mg/d vs. 20 mg/d).

Por otra parte, entre las pacientes con anemia previa y/o problemas ginecológicos subyacentes (fibromas uterinos, adenomiosis, cáncer ginecológico y/o sangrado uterino anormal), el requerimiento transfusional fue mayor que en las mujeres sin estas condiciones.

Se desconoce si esto es un efecto de los inhibidores directos del factor X o si es específico del rivaroxabán. En una serie de casos se siguió durante 6 meses a 43 mujeres tratadas con apixabán y 96 mujeres que recibían rivaroxabán⁽¹⁶⁾. Este estudio observó una mayor incidencia de menorragia en las pacientes anticoaguladas con rivaroxabán (25% vs. 9.3%); las pacientes tratadas con rivaroxabán cambiaron de anticoagulante (a apixabán, warfarina o heparina de bajo peso molecular) con resultados dispares en cuanto a la menorragia (mejor, igual o peor que con rivaroxabán). El pequeño número de pacientes no permite sacar conclusiones.

Otro estudio de pacientes con embolia pulmonar de bajo riesgo tratados en forma ambulatoria con rivaroxabán, evaluó la eficacia, la seguridad del tratamiento y su impacto en la calidad de vida. En esta población de 253 pacientes (45% mujeres), se observó menorragia en 15% de las mujeres tratadas con rivaroxabán⁽¹⁷⁾. Sin embargo, ninguna modificó el tratamiento anticoagulante. Lamentablemente no se evaluó el efecto de la menorragia en la calidad de vida.

El estudio RAMBLE (Randomized Trial to Test Effect of Rivaroxaban or Apixaban on Menstrual Blood Loss in Women), podrá en el futuro ofrecer evidencia acerca del efecto de ambas drogas sobre las menstruaciones⁽¹⁸⁾.

2. Recomendaciones

Previo al uso de DOACs se debería investigar la presencia de anemia (y tratarla si la hubiera) así como diagnosticar alguna enfermedad ginecológica subyacente que predisponga a un mayor sangrado.

El manejo de la menorragia en pacientes recibiendo DOACs podría incluir tanto ácido tranexámico como anovulatorios; es importante aclarar que hasta la fecha sólo disponemos de evidencia acerca de la eficacia y seguridad del uso concomitante de anovulatorios y rivaroxabán.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios de parte de Pfizer/BMS, Boehringer Ingelheim y Bayer por concepto de actividades educativas y/o consultorías en las que ha participado en los últimos 5 años.

Bibliografía

1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Dabigatrán. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
2. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Rivaroxabán. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
3. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Apixabán. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
4. Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Huleihel M, Mazor M, Ben Zvi Z. New aspects in placental drug transfer. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:873-6.
5. Hutson JR, Garcia-Bournissen F, Davis A, Koren G. The human placental perfusion model: a systematic review and development of a model to predict in vivo transfer of therapeutic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90:67-76.

6. Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, Matlow JN, Aleksa K, Berger H, Koren G. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol.* 2014; 123:1256–61.
7. Bapat P, Pinto LS, Lubetsky A, Berger H, Koren G. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:710.e1–6.
8. Bapat P, Pinto LSR, Lubetsky A, Aleksa K, Berger H, Koren G, Ito S. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost.* 2016;DOI: 10.1111/jth.13353.
9. Daud AN, Bergman JE, Bakker MK, Wang H, Kerstjens-Frederikse WS, de Walle HE, Groen H, Bos JH, Hak E, Wilffert B. P-Glycoprotein-Mediated Drug Interactions in Pregnancy and Changes in the Risk of Congenital Anomalies: A Case-Reference Study. *Drug Saf.* 2015;38:651-59.
10. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul-Kadir R, Jayakody Arachchillage D, Arya R, Ay C, Marten S. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost.* 2016 Jul 7;116(3).
11. Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, Schaefer C, Kreutz R. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryo-tox Pharmacovigilance Centre. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:117–126.
12. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of child-bearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; DOI: 10.1111/jth.13366.
13. Winans SA, Ademolu A. Case report: dabigatran-associated gynecologic bleeding. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):227-30.
14. Ferreira M, Barsam S, Patel JP, Czuprynska J, Roberts LN, Patel RK, Arya R. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban. *Br J Haematol.* 2016;173(2):314-5.
15. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Trajanovic M, Gebel M, Lam P, Wells PS, Prins MH. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood.* 2016;127(11):1417-25.
16. Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban - Comparison with Apixaban. *Br J Haematol.* 2016 Mar 11. doi: 10.1111/bjh.14003.
17. Kline JA, Kahler ZP, Beam DM. Outpatient treatment of low-risk venous thromboembolism with monotherapy oral anticoagulation: patient quality of life outcomes and clinician acceptance. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:561-9.
18. Randomized Trial to Test the Effect of Rivaroxaban or Apixaban on Menstrual Blood Loss in Women (RAMBLE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02829957.*