

Anticoagulación y embarazo

Juan A. Pérez Rapalino, MD.

Introducción

El tratamiento antitrombótico durante el embarazo es indispensable para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con ciertas cardiopatías.

El riesgo de fenómenos tromboembólicos es mayor debido al estado de hipercoagulabilidad presente durante el embarazo, el cual se caracteriza por la elevación de las concentraciones de ciertos factores de coagulación y de fibrinógeno, aumento de la adhesividad plaquetaria, disminución de la fibrinólisis y obstrucción del retorno venoso debido al crecimiento uterino. Este estado protrombótico en el embarazo es particularmente elevado en aquellos casos con trombofilia preexistente, tales como pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Las de más alto riesgo son las pacientes con prótesis valvulares mecánicas en posición mitral, aquellas que tienen más de una válvula mecánica, válvulas mecánicas de antigua generación, función sistólica ventricular muy comprometida, fibrilación auricular, historia de tromboembolismo previo y trombofilia concomitante. Estas pacientes requieren una anticoagulación más agresiva.

Embarazo en pacientes con prótesis valvular

Existe consenso general en que cuando esto sea posible, las lesiones valvulares deben tratarse con un procedimiento reconstructivo; es decir, una valvuloplastia, en lugar de recurrir al reemplazo valvular en mujeres jóvenes, especialmente en quienes deseen quedar embarazadas en el futuro. Sin embargo, el reemplazo valvular con frecuencia es necesario en la enfermedad grave de la válvula mitral o de la aórtica. La selección de prótesis es difícil porque el embarazo en estas mujeres representa serios problemas que dependen del tipo de válvula empleada.

El embarazo en pacientes portadores de prótesis valvulares representa un serio problema. Las pacientes con prótesis mecánicas requieren tratamiento anticoagulante a largo plazo para prevenir complicaciones tromboembólicas. La omisión del tratamiento anticoagulante durante el embarazo aumenta de manera considerable el riesgo de trombosis protésica y de embolia sistémica.

Complicaciones fetales del tratamiento anticoagulante

En pacientes con prótesis mecánicas, los derivados cumarínicos proporcionan protección adecuada contra los fenómenos tromboembólicos. Sin embargo, estos agentes cruzan la barrera placentaria y su uso por parte de la madre resulta en un aumento en la mortalidad y la morbilidad fetal. La heparina puede ser un método alternativo de anticoagulación puesto que tiene alto peso molecular y no cruza la barrera placentaria. En un trabajo pionero, Hall y colaboradores revisaron los casos publicados hasta 1978, en los cuales se había administrado tratamiento con derivados cumarínicos o con heparina durante el embarazo (1).

Aproximadamente en la tercera parte de los casos revisados se observó un resultado fetal adverso y concluyeron que el uso de cualquier tipo de anticoagulante se asocia con riesgos fetales importantes.

El tratamiento con derivados cumarínicos durante el embarazo induce una frecuencia elevada de aborto espontáneo de aproximadamente 24,3%.

La exposición del feto a los agentes cumarínicos durante el primer trimestre puede inducir una embriopatía cuyas características son: telecantus, hipoplasia de la nariz, atrofia de los huesos nasales, depresión del puente de la nariz, alas nasales hipoplásicas, estenosis de las coanas con obstrucción de las vías aéreas superiores y displasia punctata de las epifisis de los huesos largos.

En un estudio del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, se buscaron los efectos teratogénicos en los productos de las madres que recibieron tratamiento anticoagulante (2). El genetista revisó un total de 108 niños. Se encontró que los efectos teratogénicos de los agentes cumarínicos se pueden prevenir si estos fármacos se discontinúan desde antes de la sexta semana hasta el fin de la duodécima semana de la gestación. De este modo, no hubo casos de embriopatía en los 35 embarazos en los cuales las madres fueron tratadas con heparina durante este período. La forma típica de embriopatía se encontró en 4,1% de los niños que estuvieron expuestos a los cumarínicos intraútero entre la sexta y la décima segunda semana del embarazo.

En un grupo adicional de niños, el 13,7% tuvo discretas anomalías, como ligera hipoplasia de los huesos nasales, lo que probablemente representa ejemplos menos pronunciados del síndrome. Sarelli y colaboradores y Born y colaboradores, encontraron una incidencia de embriopatía de 5,9% y 10% respectivamente, en los niños nacidos de madres que habían sido tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo (3, 4).

Algunos estudios indican que pueden ocurrir anomalías del sistema nervioso central en los niños nacidos de madres tratadas con cumarínicos durante cualquiera de los trimestres. En la revisión de Hall y colaboradores, de 418 niños, 2,6% que estuvieron expuestos a los derivados cumarínicos durante el embarazo, presentaron anomalías del sistema nervioso central o de los ojos, como: microcefalia, hidrocefalia, displasia de la línea media dorsal caracterizada por agenesia del cuerpo caloso, malformación de Dandi-Walker, atrofia cerebelosa en la línea media, atrofia óptica y retraso mental, de moderado a importante (1). Sin embargo, en el estudio del Instituto Nacional de Cardiología de México, estas complicaciones parecerían ser poco comunes y ninguno de los 73 niños expuestos intraútero a un cumarínico presentó estas anomalías neurológicas (5).

Para evitar la alta frecuencia de abortos espontáneos y el riesgo de efectos teratogénicos cuando el feto es expuesto a los cumarínicos, se ha propuesto sustituir estos agentes por heparina durante el embarazo en lugar de anticoagulantes orales en pacientes con prótesis mecánicas. La heparina tiene un peso molecular alto y no cruza la barrera placentaria. Algunos investigadores administran la heparina durante todo el embarazo, mientras que otros indican su uso en el primer trimestre y las últimas dos semanas de la gestación. Ginsberg y colaboradores describieron una incidencia baja de abortos espontáneos (3 de 34 - 8,8%) en quienes se administró heparina subcutánea para la prevención o para el tratamiento de tromboembolia venosa durante las primeras 20 semanas del embarazo (6). En una revisión de la bibliografía, Ginsberg y Hirsh concluyeron que cuando se excluyen los embarazos asociados con situaciones maternas de comorbilidad que pueden afectar de modo independiente al producto, la frecuencia de aborto en las madres tratadas con heparina es similar a la que se

encuentra en una población normal (7). En el estudio de México, cuando se usó una dosis pequeña de heparina no fraccionada subcutánea es decir 5.000 unidades cada 12 horas en el primer trimestre, la incidencia de abortos espontáneos fue de 8,7%, que es la frecuencia habitual de abortos para una población de mujeres normales. En un estudio posterior, las dosis de heparina no fraccionada administrada durante el primer trimestre por vía subcutánea, se ajustaron para llevar el tiempo parcial de tromboplastina activado de 1,5 a 2,5 veces el control. La frecuencia de abortos espontáneos fue de 37,5%, comparable a la que se observa en madres tratadas con cumarínicos en el mismo periodo (8).

Debe señalarse que todas las pacientes habían concebido cuando recibían cumarínicos y habían sido tratadas con estos agentes durante las seis semanas anteriores a la iniciación de la terapia con heparina. Es probable que esta elevada frecuencia de abortos también pudiera explicarse por la hemorragia placentaria que puede ocurrir durante el tratamiento anticoagulante efectivo, ya sea con cumarínicos o con heparina.

Meschengieser y colaboradores estudiaron 92 embarazos en 59 pacientes (9). La frecuencia de pérdida fetal fue similar en mujeres expuestas a anticoagulantes orales en el primer trimestre, en comparación con aquellas que recibieron heparina subcutánea ajustada para prolongar el tiempo parcial de tromboplastina activado ajustado al doble del control. No hubo casos de embriopatía en los 45 niños cuyas madres habían recibido acenocumarina en el primer trimestre. En una revisión de la bibliografía, Chan y colaboradores encontraron 1.234 embarazos en 976 mujeres con prótesis valvular publicados hasta 1997 (10). La frecuencia de abortos espontáneos fue de 24,7% cuando se usaron cumarínicos durante todo el embarazo, y prácticamente idéntica cuando se utilizó heparina en el primer trimestre. En este estudio la frecuencia de anomalías fetales congénitas en los niños expuestos a los cumarínicos durante todo el embarazo, fue de 6,4%. No hubo casos de embriopatía cuando se empleó heparina desde antes de la sexta hasta después de la duodécima semana, en comparación con el 11,1% si la heparina empezó a usarse después de la sexta semana.

Se han comunicado algunos casos de muerte neonatal por hemorragia intracaneana en niños cuyas madres recibieron cumarínicos hasta el término del embarazo. El traumatismo del parto vaginal puede ser un factor principal en la producción de hemorragia intracaneana perinatal si el parto se presenta cuando la madre todavía está bajo este tratamiento. La inmadurez relativa del sistema de coagulación del feto lo hace más sensible a las dosis habituales de cumarínicos. Así, el feto puede permanecer anticoagulado durante 7 a 10 días después de la suspensión del tratamiento. Para disminuir el riesgo de hemorragia cerebral en el neonato, las pacientes deberían suspender el tratamiento con anticoagulantes orales y reemplazarlo con heparina endovenosa en las últimas dos semanas de la gestación. La cesárea puede estar indicada para proteger al feto contra el peligro de hemorragia cerebral asociada con el traumatismo del parto vaginal, si el trabajo del parto comienza en forma prematura mientras la madre se encuentra recibiendo cumarínicos.

Complicaciones maternas del tratamiento anticoagulante

Para evitar los riesgos fetales derivados del uso de agentes cumarínicos, se ha propuesto emplear heparina durante el embarazo. El uso prolongado de heparina puede inducir osteoporosis, que es generalmente asintomática, y trombocitopenia grave, que por fortuna es rara. En el estudio del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, el uso de dosis fijas de heparina no fraccionada, 5.000 unidades por vía subcutánea cada 12 horas, administradas de la sexta, a la décimo segunda semana y en las últimas dos semanas de la gestación, no fueron efectivas para evitar la trombosis protésica. Hubo dos casos de trombosis masiva de una prótesis de disco en un grupo de 23 pacientes (8,7%), tratadas en esta forma (5).

Se han comunicado varios casos de trombosis de válvulas mecánicas en pacientes embarazadas mientras recibían tratamiento anticoagulante con heparina. Sharouni y Oakley informaron el resultado de una encuesta retrospectiva de varios centros cardiológicos europeos llevada a cabo por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (11). La información se obtuvo mediante cuestionarios. Hubo 13 casos de trombosis de una válvula

protésica y 8 episodios embólicos mayores en 151 embarazos observados en 133 mujeres con válvulas mecánicas. Diez de las 13 mujeres que presentaron trombosis protésica y 5 de las 8 con embolias arteriales, recibían heparina. En la revisión de Chang y colaboradores se encontró una incidencia de complicaciones tromboembólicas de 3,9% en las pacientes que recibieron heparina en el primer trimestre (10). En varios estudios, el tratamiento con heparina no fraccionada ajustada aplicada por vía subcutánea durante todo el embarazo, ha resultado en una incidencia catastrófica de complicaciones tromboembólicas maternas. De las 34 pacientes con válvulas mecánicas reunidas por Sharouni y Oakley tratadas de esta manera, 24% se complicaron con trombosis protésica y 12% con acontecimientos embólicos periféricos (11). En el estudio de Saldré y colaboradores la frecuencia de accidentes trombóticos en mujeres que recibieron durante todo el embarazo heparina subcutánea ajustada para llevar el PTT (tiempo parcial de tromboplastina) a dos veces el control, fue del 29% (12). Finalmente, en su revisión de la bibliografía Chan y colaboradores encontraron que las pacientes tratadas de este modo tuvieron una incidencia de trombosis protésica y de muerte de 33,3% y 15% respectivamente(10).

Se ha sugerido que tanto las dosis de heparina como las concentraciones logradas de PTT, han sido insuficientes y que esto puede explicar la alta frecuencia de tromboembolia. Ginsberg y Barrón han recomendado el uso de dosis más elevadas de heparina no fraccionada subcutánea, iniciando con 17.500 a 20.000 unidades cada 12 horas, con ajuste de la dosis para obtener un PTT por lo menos el doble del control (13). Este régimen se aplica entre la sexta y la duodécima semana y cerca del término, con administración de cumarínicos en los otros momentos. Sin embargo, estos regímenes con dosis mayores de heparina no han sido probados y, por consiguiente, no se dispone de datos para determinar si podrían reducir la frecuencia de complicaciones trombóticas durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas. En los casos tratados con heparina en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, la trombosis protésica se presentó en válvulas de primera generación (Starr-Edwards y Bjork-Shiley, etc). Las nuevas generaciones de prótesis mecánicas parecen tener

una probabilidad relativamente menor de tromboembolia (14). La frecuencia de estas complicaciones durante el embarazo puede reducirse con el uso de estas válvulas, pero la información disponible a este respecto es escasa. En un estudio retrospectivo de varios centros en Francia, Hanania y colaboradores comunicaron recientemente dos casos de trombosis protésica durante el embarazo en un grupo de veintidós mujeres con prótesis de St. Jude Medical mientras eran tratadas con calciheparina (15). González -Santos y colaboradores informaron de un caso de trombosis de una válvula Medtronic-Hall en una gestante que también recibía calciheparina (16). En el estudio de Lecuru y colaboradores hubo un caso (1 de 11) de trombosis de una prótesis de St. Jude Medical mientras las pacientes recibían 15.000 unidades día de heparina en el primer trimestre (17).

Las heparinas de bajo peso molecular tienen vida media plasmática más prolongada, mayor biodisponibilidad y efecto anticoagulante más confiable. Estos fármacos se han usado con excelentes resultados para el tratamiento y la profilaxis de la trombosis venosa profunda durante el embarazo. Del mismo modo que la heparina no fraccionada, no cruzan la barrera placentaria y al mismo tiempo, tienen una incidencia menor de osteoporosis, trombocitopenia y complicaciones hemorrágicas (18). Existe gran interés en el uso de estos fármacos durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánica, pero la información todavía es escasa para permitir la recomendación de su uso en pacientes con prótesis valvulares (19).

Las complicaciones tromboembólicas en el embarazo se previenen con el tratamiento con cumarínicos. En el estudio del Instituto Nacional de Cardiología de México, 176 pacientes recibieron cumarina desde el inicio hasta la trigésima octava semana del embarazo, porque éste se detectó después del primer trimestre o porque las pacientes no aceptaron el tratamiento con heparina. No hubo trombosis protésica y se presentaron sólo tres casos, el 1,7% de embolia cerebral. Tampoco hubo accidentes tromboembólicos en 97 embarazos mientras las madres recibían cumarínicos en el segundo y tercer trimestre (20). Del mismo modo, no hubo fenómenos tromboembólicos en 20 pacientes tratadas con cumarínicos durante toda

la gestación por Cotrufo y colaboradores (21), ni en 43 mujeres tratadas del mismo modo por Lecuru y colaboradores (17), ni en 33 pacientes con prótesis mitrales estudiadas por Saldre y colaboradores (12). La mayor parte de estas pacientes llevaban prótesis mecánicas de primera generación. Sareli y colaboradores no encontraron estas complicaciones en 46 mujeres (39 con prótesis de St. Jude Medical y 7 con Medtronic Hall) tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo (3). Born y colaboradores informaron un 7,5% (3 de 40) de trombosis de válvulas mecánicas en gestantes tratadas con cumarínicos, pero dos de estos accidentes ocurrieron en pacientes en quienes la anticoagulación no era adecuada (4). De la misma manera, dos de las tres pacientes de Lee y colaboradores (3 de 47) que sufrieron accidentes tromboembólicos, habían suspendido el tratamiento con warfarina (22). Por tanto, con vigilancia rigurosa, el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis mecánicas que reciben tratamiento cumarínicos durante el embarazo, es probablemente igual al de la población general de mujeres con estas válvulas. Sin embargo, dos de las pacientes de Vitale y colaboradores tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo, tuvieron trombosis de una prótesis mecánica de disco en el segundo trimestre (2 de 58-3,4%) (23).

Finalmente, en su revisión de la bibliografía, Chan y colaboradores encontraron un 3,9% (31 de 788) de complicaciones tromboembólicas en pacientes que recibieron cumarínicos durante todo el embarazo (10).

Prótesis biológicas y embarazo

Las prótesis biológicas son menos trombogénicas que las mecánicas y cuando el ritmo es sinusal, las pacientes podrían no requerir anticoagulantes. Por ello, se ha sugerido que a las mujeres en edad fértil que necesiten reemplazo valvular, se les debería ofrecer una prótesis biológica en lugar de las válvulas mecánicas (24). Varios informes indican que cuando los cumarínicos o la heparina no son necesarios, no hay diferencia en la mortalidad fetal o materna en mujeres con prótesis biológica cuando se compara con la de la población general.

Regímenes de anticoagulación usados durante el embarazo

Existen varios regímenes de anticoagulación a usar en el embarazo; los más representativos son:

a. Anticoagulación oral durante todo el embarazo, reemplazándola con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular durante las dos últimas semanas de gestación o programación de cesárea en la semana 38 mientras se produce una breve interrupción de la anticoagulación oral.

b. Anticoagulación oral reemplazándola con heparina no fraccionada en el primer trimestre o durante la semana 6 a la 12 de gestación.

c. Uso de heparina no fraccionada durante todo el embarazo.

d. Uso de heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo.

Las anteriores son recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para anticoagulación durante el embarazo con prótesis mecánicas.

Estas recomendaciones han sido adoptadas, igualmente, por la Sociedad Americana del Corazón y por el Colegio Americano de Cardiología (31).

Semanas 1 a 35, clase I

La decisión para el uso de heparina durante el primer trimestre o para continuar anticoagulación oral con cumarínico durante todo el embarazo, deberá tomarse después de una discusión racional entre la paciente y su médico. Si ella escoge la heparina para el primer trimestre, deberá conocer que ese fármaco es menos seguro para ella con muy alto riesgo de trombosis y de sangrado, y que cualquier riesgo para la madre también puede perjudicar a su bebé.

Las mujeres en alto riesgo (con historia de tromboembolismo o una prótesis mecánica de generación antigua en posición mitral) quienes escogen no tomar warfarina durante el primer trimestre, deberían continuar con heparina no fraccionada intravenosa en forma continua en una dosis para prolongar el PTT a 2 ó 3 veces el control. La transición a warfarina puede ocurrir más tarde.

En pacientes que reciben warfarina, el INR deberá mantenerse entre 2 y 3, con las dosis más bajas posibles de warfarina y agregando una dosis baja de ácido acetil-salicílico.

En las mujeres en bajo riesgo (que no tienen historia de tromboembolismo o con una prótesis de más nueva generación) deben manejarse dosis ajustadas subcutáneas de heparina (17.500 a 20.000 unidades cada 12 horas) para prolongar el PTT a 2 ó 3 veces el control.

Después de la semana 36, clase IIA

La warfarina debe suspenderse no más tarde de la semana 36 y sustituirse por heparina hasta el trabajo de parto.

Si el trabajo de parto empieza durante el tratamiento con warfarina, debe considerarse la intervención por cesárea.

En ausencia de sangrado significativo, la heparina puede suspenderse 4 a 6 horas después del parto y empezar warfarina oral.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en mujeres embarazadas, con trombofilia

El riesgo absoluto de una trombosis venosa en una paciente sin factores de riesgo es relativamente bajo, de 0,5 a 3 por mil, cuando se consideran solamente estudios usando documentación radiográfica (25).

Las mujeres en alto riesgo de trombosis relacionada con el embarazo, incluyen aquellas con trombofilia heredada (por ejemplo, resistencia a la proteína C activada, deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina III), y trombofilia adquirida (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, factor V de Leyden, mutaciones genéticas de protrombina e hiperhomocisteinemia). Las mujeres embarazadas, con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, tienen una predisposición no solamente para tromboembolismo venoso, sino también para tromboembolismo arterial, así como para abortos espontáneos, clásicamente en el segundo trimestre.

En un estudio, mujeres asintomáticas con deficiencias congénitas de antitrombina, proteína C y proteína S tenían un riesgo aumentado, aproximadamente ocho veces, para tromboembolismo venoso profundo durante el embarazo, en comparación con sujetos normales de control (26).

Es importante evaluar la evidencia de tener un episodio de tromboembolismo venoso con o sin trombofilia asociada. El sitio en el cual ocurre el episodio también es importante. La anticoagulación se recomienda cuando hay uno o múltiples episodios anteriores de tromboembolismo venoso idiopático en presencia de trombofilia confirmada.

En pacientes con trombofilia confirmada pero que no han tenido episodio de tromboembolismo venoso, es importante obtener la historia familiar de tromboembolismo venoso; la anticoagulación se recomienda para tales pacientes si hay una historia de tromboembolismo venoso en una o más parientes en primer grado. La anticoagulación debe considerarse en aquellas pacientes con historia de tromboembolismo venoso en un familiar relativamente distante, y puede omitirse en pacientes sin historia familiar o personal de tromboembolismo venoso. Igualmente, la anticoagulación debe considerarse en aquellos pacientes con deficiencia de proteína C y antitrombina, aun en ausencia de historia de tromboembolismo venoso.

A fin de obtener una estimación real de la verdadera incidencia de tromboembolismo venoso recurrente en mujeres con tromboembolismo venoso previo, Brill-Edwards y Ginsberg, recientemente completaron un estudio prospectivo de 125 mujeres embarazadas con un episodio único previo de tromboembolismo venoso diagnosticado de manera objetiva (27). Se estableció terapia con heparina anteparto y se dieron anticoagulantes orales, usualmente warfarina, para mantener un INR de 2 a 3; siguiendo a un curso corto de heparina no fraccionada, esta terapia se dio en el posparto por 4 a 6 semanas. La tasa de recurrencia en el anteparto fue de 2,4% en aquellas que no tenían trombofilia y habían tenido un episodio previo de trombosis que fue asociada con un factor de riesgo temporal. Los pacientes con trombofilia y/o con un episodio previo de trombosis que se consideró

idiopática, tuvieron una recurrencia anteparto de 5,9%. Basados en estos resultados el riesgo absoluto de tromboembolismo venoso recurrente anteparto en mujeres sin trombofilia y aquellas con episodios previos de trombosis asociados con un factor de riesgo temporal, es bajo, y la profilaxis con heparina anteparto no debe ser justificada de manera rutinaria. Sin embargo, el riesgo para cada paciente debe ser individualizado. Por ejemplo, una mujer con un episodio único de tromboembolismo venoso asociado con un factor de riesgo transitorio, podría ser tratada más agresivamente si ella requiriera reposo en cama o tuviera obesidad mórbida.

Basados en estudios, en general se pueden hacer las siguientes recomendaciones para pacientes en embarazo con tromboembolismo venoso previo:

1. Profilaxis activa con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.
2. Observación clínica.

Las heparinas de bajo peso molecular han demostrado ser una alternativa segura y efectiva a la heparina no fraccionada, para trombopprofilaxis en mujeres de alto riesgo con trombofilia, tales como aquellas con deficiencia de proteína C y S, y deficiencia de antitrombina III, anticoagulante lúpico o historia de tromboembolismo venoso profundo o embolismo pulmonar (28). Debido a que una dosis pequeña de ácido acetil-salicílico es segura durante el embarazo, podría usarse en adición a la anticoagulación para optimizar el efecto antitrombótico. La mayor experiencia con heparinas de bajo peso molecular en el embarazo la tienen muchos centros médicos europeos.

Los regímenes comunes incluyen dalteparina subcutánea, 5.000 unidades cada 24 horas; enoxaparina, 40 mg cada 24 horas; o terapia con dosis ajustada con una u otra heparina de bajo peso molecular. Alternativamente, la heparina no fraccionada, 5.000 unidades subcutáneas cada 12 horas, es efectiva y segura para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no embarazadas de alto riesgo y su uso se ha recomendado en pacientes embarazadas. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que una dosis de heparina de 5.000 unidades cada 12 horas administradas en forma subcutánea, puede ser insuficiente en situaciones de alto riesgo. Datos publicados afirman que una terapia más inten-

sa en dosis que producen niveles plasmáticos de heparina altos, se asocia con tasas de baja recurrencia en mujeres embarazadas con tromboembolismo venoso previo. Hasta que no se lleven a cabo estudios comparativos a largo plazo aleatorizados, es imposible hacer recomendaciones definitivas acerca de cuál régimen debe ser el mejor para el uso profiláctico contra el tromboembolismo venoso profundo (29).

Tratamiento de la trombosis

En estudios que comparan heparina no fraccionada con heparina de bajo peso molecular para el tratamiento del tromboembolismo venoso profundo, la heparina de bajo peso molecular previno el crecimiento del trombo más que la heparina no fraccionada. Ocurrió una reducción en el tamaño del trombo en el 64% de los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, en comparación con 50% de aquellos tratados con heparina no fraccionada ($p < 0,001$). De otra parte, solamente 6% de los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular tuvieron un incremento en el tamaño del trombo, comparado con un 12% de aquellos a quienes se les administró heparina no fraccionada ($p < 0,001$).

Las dosis de heparina de bajo peso molecular no deberán exceder de 100 unidades de antifactor Xa por kilogramo de peso debido a que las dosis más altas parecen causar sangrado excesivo. Para el tratamiento de trombosis venosa, la heparina de bajo peso molecular se dio dos veces diarias en la mayoría de los estudios. Sin embargo, la heparina de bajo peso molecular una vez al día y en forma subcutánea, demostró ser más segura y efectiva que los estudios con heparina no fraccionada; una dosis diaria es más conveniente (30).

Conclusiones

Por el momento no existe un tratamiento anticoagulante que esté libre de riesgo durante el embarazo, y la conducta terapéutica debería basarse en una estimación de riesgo-beneficio para el binomio madre-producto. Se debe informar a las pacientes acerca de los riesgos de los tratamientos a emplear (32).

El riesgo de tromboembolia permanece alto aun con las prótesis de nueva generación. Los cumarínicos pro-

porcionan protección adecuada contra esta complicación durante el embarazo y deben ser usadas en pacientes con prótesis mecánicas hasta la trigésima octava semana de la gestación. Hay un riesgo de 4,1% de embriopatía cuando la gestante recibe un agente cumarínico desde la sexta hasta el final de la décima segunda semana de embarazo.

El uso de heparina en el primer trimestre evita la embriopatía fetal pero expone a la paciente a un período de mayor riesgo de trombosis. Sin embargo, no parecería que hubiese ninguna ventaja en el uso de heparina a dosis ajustadas durante el primer trimestre para prevenir pérdidas fetales, ya que la incidencia de aborto espontáneo es similar a la que se observa cuando las madres son tratadas con cumarínicos. Por tanto, los riesgos maternos y la morbilidad neonatal deben ser las preocupaciones principales en estas pacientes. Las dosis de heparina subcutánea que se han empleado no constituyen una profilaxis eficaz contra la tromboembolia en estos casos. En pacientes que eligen evitar los posibles efectos fetales de los cumarínicos, se ha propuesto el uso de heparina no fraccionada subcutánea en dosis altas -15.000 a 20.000 unidades- cada 12 horas, desde antes de la sexta hasta después de la décimo segunda semanas, y ajustarla para prolongar el PTT más de dos veces el control. Los cumarínicos se usan durante el segundo y el tercer trimestre; sin embargo, estos regímenes no se han probado.

Para evitar el parto de un producto anticoagulado, se recomienda que la madre sea hospitalizada y se sustituya el cumarínico por heparina intravenosa en dosis completa, en las dos últimas semanas del embarazo. El uso de heparina puede evitarse practicando una cesárea electiva en la semana 38. Debido al riesgo de hemorragia intracraneana perinatal en el neonato, se indica la cesárea si el trabajo de parto se desencadena mientras la madre todavía recibe cumarínicos. En estos casos, la anticoagulación se revierte rápidamente con vitamina K y con plasma fresco.

Cuando el tratamiento con anticoagulantes no es necesario, el embarazo en mujeres con bioprótesis cursa de modo similar a los que ocurren en la población general. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía reumática la frecuencia de fibrilación auricular es elevada. Debido a la

necesidad de tratamiento anticoagulante, las pacientes con este trastorno del ritmo presentan riesgos similares a los de las pacientes con prótesis mecánicas. Por otra parte, la corta duración de las prótesis biológicas es una importante desventaja para estas pacientes y su uso implica la necesidad de reoperación.

Bibliografía

- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-140.
- Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 1984; 70 (pt2): 1169-1177.
- Sarelli P, England MJ, Berk MR. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1462-1465.
- Born D, Martinez E, Almeida P, Santos D, Carvalho A, Moron A, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves. The effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J* 1992; 124: 413-417.
- Iturbe-Alesio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 27: 1390-1393.
- Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC. Risk to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 1989; 61:197-203.
- Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108 (suppl): 4305-4311.
- Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1698-1703.
- Meschengieser SS, Fondevila GC, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82: 23-26.
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191-196.
- Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prosthesis. *Br Heart J* 1994; 71: 196-201.
- Sadler L, McCowan L, White H et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Brit J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 245-253.
- Ginsberg JS, Barron WM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *The Lancet* 1994; 344: 1170-1172.

14. Butchart EG, Lewis PA, et al. Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1004 Medtronic Hall valves. *Circulation* 1988; 88 (Supl I): 66-77.
15. Hanania G, Thomas D, Michel PL, et al. Grossesses chez les porteuses des protheses valvulaires. Étude cooperative retrospective française (155 cas). *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 429-437.
16. Gonzalez-Santos JM, Vallejo JL, Rico MJ et al. Thrombosis of a mechanical valve prosthesis late in pregnancy. Case report and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 34: 335-337.
17. Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 217-221.
18. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77: 39-42.
19. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1062-1068.
20. Salazar E, Espinola N, Roman L, Casanova JM. Effect of pregnancy on the duration of bovine pericardial bioprostheses. *Am Heart J* 1999; 137: 714-720.
21. Cotrufo M, de Luca TSL, Calabro R, et al. Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 300-305.
22. Lee CN, WU CC, Lin PY, Hsieh FJ, Chen HY. Pregnancy following cardiac prosthetic valve replacement. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 353-356.
23. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complication of warfarin pregnant in women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637-1641.
24. Oakley C. Valve prostheses and pregnancy. *Br Heart J* 1987; 54: 303-305.
25. Naqvi T, Foster E. Anticoagulation during pregnancy. *Current Women's Health Reports* 2002; 2: 95-104.
26. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Arch Intern Med* 1996; 125: 955-960.
27. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439-1444.
28. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-1589.
29. Dahlam TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1265-1270.
30. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.
31. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 499-521.
32. Salazar E, Izaguirre R. Cardiopatía, anticoagulantes y embarazo. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (supl 1): 8-16.