

Cardiopatía, anticoagulantes y embarazo

Eduardo Salazar y Raúl Izaguirre

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo es necesario para prevenir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis valvulares. Este tratamiento debe aplicarse también a enfermos con lesiones mitrales y fibrilación auricular. El riesgo de complicaciones tromboembólicas se eleva durante la gestación debido al estado de hipercoagulabilidad presente en las pacientes embarazadas. Existe controversia acerca de cuál es el tratamiento adecuado para estas pacientes. Ningún método de anticoagulación está libre de riesgos. Los agentes cumarínicos son eficaces para prevenir los fenómenos tromboembólicos y deben usarse durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas. La administración de estos fármacos en el primer trimestre se asocia con una incidencia de 26,7% de aborto espontáneo y con un riesgo de 4,1% de embriopatía cumarínica. La heparina no fraccionada no cruza la barrera placentaria y es la segunda opción terapéutica. La embriopatía cumarínica se previene suspendiendo el cumarínico y reemplazándolo con heparina desde antes de la sexta semana de gestación hasta después de la duodécima. Sin embargo, las dosis de heparina que se han empleado por vía subcutánea no han sido eficaces como profilaxis contra las complicaciones tromboembólicas. La incidencia de abortos espontáneos en las pacientes tratadas con heparina es similar a la que se observa cuando se usan anticoagulantes orales. Para evitar el parto de un producto anticoagulado, el cumarínico se sustituye por heparina intravenosa a dosis completas en las últimas 2 semanas de la gestación.

Cuando no es necesario emplear tratamiento anticoagulante, la evolución del embarazo en pacientes con prótesis biológica es igual a la población normal. Sin embargo, la corta duración de estas prótesis es un serio problema para estas pacientes.

Palabras clave: *Prótesis valvulares. Anticoagulantes. Embarazo.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 8-16)

Heart Disease, Anticoagulants and Pregnancy

In patients with mechanical prosthetic heart valves, long-term anticoagulant therapy is mandatory to prevent thromboembolic phenomena. Anticoagulation is also necessary in patients with mitral valvular disease and atrial fibrillation. The risk of maternal thromboembolic events is heightened during pregnancy because of the patient's hypercoagulable state. Controversy exists concerning the appropriate treatment of these patients. No method of anticoagulation is risk free. Coumarin derivatives provide adequate protection against thromboembolism and should be used during pregnancy in patients with mechanical prostheses. The administration of coumarin derivatives in the first trimester is associated with an incidence of 26.7% of spontaneous abortion and a risk of 4.1% of coumarin embryopathy. Heparin does not cross the placental barrier and it is the obvious therapeutic alternative. The teratogenic effects of the coumarinics are prevented if these agents are discontinued and replaced by heparin from before the 6th until the end of the 12th week of gestation. However, subcutaneous unfractionated heparin, in the doses that have been employed, does not provide adequate prophylaxis against thromboembolism in these women. In patients treated with heparin, the incidence of spontaneous abortion is similar to that observed when the mothers are treated with coumarin agents. In order to avoid the delivery of an anticoagulated infant, intravenous heparin in full doses, should be substituted for the coumarin agent in the last two weeks of gestation.

When anticoagulant therapy is not necessary, the course of pregnancy in women with bioprostheses is similar to that of the general population. However, the short duration of tissue valves is a clear disadvantage for these women

Key words: *Valvular prostheses. Anticoagulants. Pregnancy.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 8-16)

El tratamiento antitrombótico durante el embarazo es indispensable para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con ciertas cardiopatías. Las prótesis valvulares cardíacas constituyen la indicación más frecuente. El tratamiento es también necesario en pacientes con lesiones valvulares y fibrilación

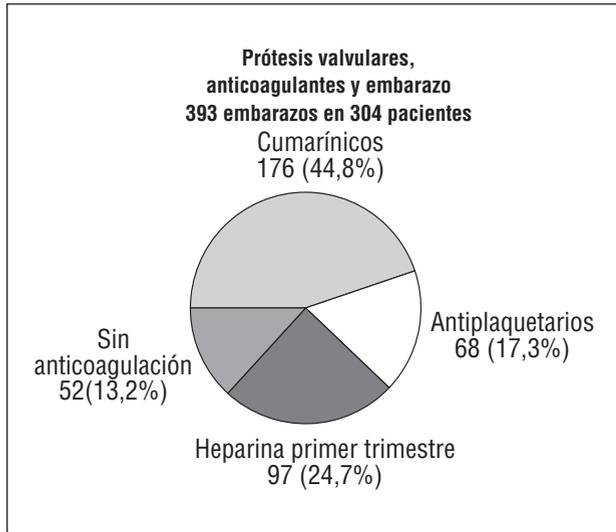


Fig. 1. Tratamiento antitrombótico empleado en 393 embarazos en 304 pacientes. Un total de 52 embarazos ocurrieron en pacientes con prótesis biológicas que estaban en ritmo sinusal y no requirieron anticoagulación (sin anticoag.). Hep. 1er trim.: heparina durante el primer trimestre.

TABLA 1. Prótesis valvulares y embarazo. Prótesis empleadas. 393 embarazos en 304 pacientes

Prótesis mecánicas		285
De bola	208	
De disco	77	
Prótesis biológicas		114
Duramadre	36	
Pericardio bovino	72	
Porcina	6	
Total		399*

*Seis pacientes tenían dos prótesis.

auricular. El riesgo de fenómenos tromboembólicos es mayor debido al estado de hipercoagulabilidad presente durante el embarazo, que se caracteriza por la elevación de las concentraciones de ciertos factores de coagulación, de fibrinógeno y por un aumento de la adhesividad plaquetaria¹.

EMBARAZO EN PACIENTES CON PRÓTESIS VALVULARES

Existe consenso general en que, cuando esto sea posible, las lesiones valvulares deben ser tratadas con un procedimiento reconstructivo en vez de recurrir al reemplazo valvular en sujetos jóvenes, especialmente en mujeres que deseen quedar embarazadas en el futuro. Sin embargo, el reemplazo valvular es con frecuencia 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.

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez hemos tenido la oportunidad de estudiar 393 casos de embarazos en 304 pacientes portadoras de prótesis valvulares²⁻⁵ (fig. 1). Puesto que estas enfermedades han sido estudiadas a lo largo de las últimas 3 décadas, el tipo de prótesis que se implantó, así como el tratamiento empleado, han variado considerablemente. La prótesis que se utilizó en cada caso corresponde a la que estaba en uso en el momento de la intervención quirúrgica. Las pacientes no fueron asignadas a protocolos específicos de tratamiento anticoagulante, sino que fueron tratadas como se consideró que era lo más adecuado en su tiempo. A medida que se reunió la información, el tratamiento fue cambiando. Así, cada grupo representa a pacientes tratadas de modo concurrente, que fueron estudiadas prospectivamente. Se observaron 281 embarazos en pacientes con prótesis mecánicas (236 mitrales, 46 aórticas, 3 tricuspídeas) y 112 en mujeres con prótesis biológicas (104 mitrales, 9 aórticas, una tricuspídea). Seis de las pacientes tenían 2 prótesis (tabla 1).

Bajo estricta vigilancia y tratamiento médico adecuado, la gran mayoría de las mujeres con válvulas artificiales pueden tolerar con normalidad la sobrecarga hemodinámica del embarazo. Si se excluyen las situaciones catastróficas originadas por disfunción protésica aguda, sólo 7 de 393 (1,9%) pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Las 7 pacientes respondieron de manera adecuada al tratamiento y pudieron llevar su embarazo a término.

El embarazo en pacientes portadoras 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. En un intento de prevenir las serias complicaciones que el tratamiento con cumarínicos representa para el feto, en los primeros años del estudio, 68 pacientes con prótesis mecánicas fueron tratadas con dipiridamol y aspirina². Hubo 3 casos de trombosis masiva fatal que ocurrió en una prótesis de bola mitral o aórtica y una incidencia de un 25% de embolias cerebrales. La valoración inicial de estos datos demostró que los agentes antiplaquetarios no proporcionan protección contra los fenómenos tromboembólicos en pacientes embarazadas con prótesis mecánicas, por lo que este modo de tratamiento practicado en el Instituto fue abandonado desde 1975.

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 la madre resulta en un aumento en la mortalidad y morbilidad fetal. La heparina puede ser un método alternativo de anticoagulación puesto que tiene un alto peso molecular y no cruza la barrera placentaria. En un trabajo pionero, Hall et al⁶ revisaron los casos publicados hasta 1978, en los cuales se había administrado tratamiento con derivados cumarínicos o con heparina durante el embarazo. En aproximadamente la tercera parte de los casos revisados se observó un resultado fetal adverso. 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%⁷. En mujeres tratadas de esta forma en nuestra serie, la frecuencia de aborto espontáneo fue de 26,7% (47 de 176). En la segunda parte del embarazo, el tratamiento con cumarínicos se asocia también con un aumento en la incidencia de pérdidas fetales. En nuestros estudios, la frecuencia de mortinatos fue del 5,1% (9 de 176).

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 epífisis de los huesos largos. En estudios previos de este Instituto^{2,3} se buscaron los efectos teratogénicos en los productos de las madres que habían recibido tratamiento anticoagulante. Un total de 108 niños fueron estudiados por el genetista. 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 gestación³. De este modo, no hubo casos de embriopatía en los 35 embarazos en los cuales las madre había sido tratada con heparina durante este período. La forma típica de embriopatía se encontró en 3 de 73 (4,1%) niños que habían estado expuestos a los cumarínicos intraútero entre la sexta y la decimosegunda semanas del embarazo. Un grupo adicional de niños (10 de 73; 13,7%) tuvo discretas anormalidades, como ligera hipoplasia de los huesos nasales, lo que probablemente representa ejemplos menos pronunciados del síndrome. Sareli et al⁸ y de Born et al⁹ han encontrado una incidencia de embriopatía de 5,9% (2 de 34) y 10,0% (3 de 30), respectivamente, en los niños nacidos de madres que habían sido tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo. En la tabla 2 se expone la frecuencia de complicaciones fetales en mujeres tratadas con cumarínicos durante el embarazo que se han descrito en algunos estudios recientes.

Algunos estudios indican que pueden ocurrir anormalidades del sistema nervioso central en los niños nacidos de madres tratadas con cumarínicos durante cual-

quiera de los trimestres^{6,14}. En la revisión de Hall et al^{6,11} de los 418 niños (2,6%) que estuvieron expuestos a los derivados cumarínicos durante el embarazo, presentaron anormalidades 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 Dandy-Walker, atrofia cerebelosa en la línea media, atrofia óptica y retraso mental de moderado a importante. Sin embargo, en nuestros estudios, estas complicaciones parecerían ser poco comunes y ninguno de los 73 niños expuestos intraútero a cumarínicos presentó estas anomalías neurológicas^{2,4}. Del mismo modo, en los estudios de Chen et al¹⁵ y Chong et al¹⁶ no hubo casos de atrofia óptica, microcefalia o retardo mental en los niños nacidos de madres que recibieron cumarínicos durante el embarazo.

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 vez de los anticoagulantes orales en pacientes con prótesis mecánicas¹⁷⁻²⁴. La heparina tiene un alto peso molecular y no cruza la barrera placentaria. Algunos investigadores administran la heparina durante todo el embarazo^{15,17,24,25}, mientras que otros indican su uso en el primer trimestre y las últimas 2 semanas de la gestación^{20,21,23,24}. Ginsberg et al¹⁷ describieron una incidencia baja de abortos espontáneos (3 de 34 o 8,8%) en pacientes a los que se administró heparina subcutánea para la prevención o para el tratamiento de tromboembolia venosa durante las primeras 20 semanas del embarazo. En una revisión de la bibliografía, Ginsberg y Hirsh¹⁴ concluyeron que cuando se excluyen los embarazos asociados con situaciones maternas de comorbidad que pueden afectar de modo independiente al producto, la frecuencia de aborto en las madres tratadas con heparina fue similar a la que se encuentra en una población normal. En nuestro estudio³, cuando se usó una dosis pequeña de heparina no fraccionada subcutánea (5.000 U cada 12 h) en el primer trimestre, la incidencia de abortos espontáneos fue de 8,7% (2 de 23), que es la frecuencia habitual de abortos para una población de mujeres normales. En un estudio posterior, la dosis de heparina no fraccionada, administrada durante el primer trimestre por vía subcutánea, se ajustó para llevar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) de 1,5 a 2,5 veces el control⁴. La frecuencia de abortos espontáneos fue 37,5% (15 de 40), que es comparable a la que se observa en madres tratadas con cumarínicos en el mismo período (fig. 2). Debe señalarse que todas las pacientes habían concebido cuando recibían cumarínicos y habían sido tratadas con estos agentes durante las 6 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,

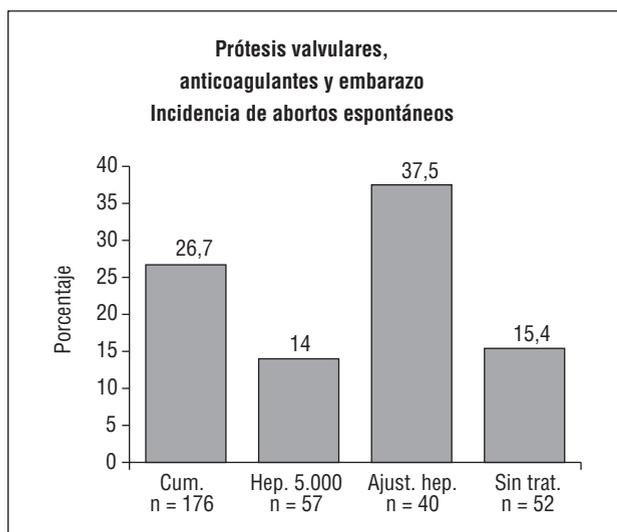


Fig. 2. Las pacientes que no requirieron tratamiento anticoagulante durante el embarazo (Sin Trat.) o que recibieron minidosis de heparina no fraccionada subcutánea en el primer trimestre (Hep. 5.000 U cada 12 horas) tuvieron una incidencia baja de abortos espontáneos. En cambio, en las que recibieron cumarínicos durante todo el embarazo (Cum.) y en aquellas que fueron tratadas con dosis ajustadas de heparina subcutánea en el primer trimestre (Ajust. Hep) la frecuencia de abortos se elevó considerablemente.

ya sea con cumarínicos o con heparina. Meschengieser et al¹¹ estudiaron 92 embarazos en 59 pacientes. La frecuencia de pérdidas fetales fue similar en las mujeres expuestas a anticoagulantes orales en el primer trimestre (13 de 61; 21,3%) en comparación con aquellas que recibieron heparina subcutánea ajustada para prolongar el TTPA ajustado al doble del control (6 de 31; 19%). 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 et al⁷ encontraron 1.234 embarazos en 976 mujeres con prótesis valvulares publicados hasta 1997. La frecuencia de abortos espontáneos fue de 24,7% (196 de 792) cuando se usaron cumarínicos durante todo el embarazo y prácticamente idéntica (24,8%; 57 de 230) cuando se utilizó heparina en el primer trimestre. En

este estudio, la frecuencia de anomalías fetales congénitas en los niños expuestos a cumarínicos durante todo el embarazo fue 6,4% (35 de 549). No hubo casos de embriopatía cuando se empleó heparina desde antes de la sexta hasta después de la duodécima semana (0 de 108) en comparación con el 11,1% (4 de 36) si la heparina empezó a usarse después de la sexta semana.

Cotrufo et al²⁶ y Vitale et al¹² han sugerido que hay una dependencia estrecha entre las dosis de warfarina empleada y las complicaciones fetales (tabla 2). En 58 embarazos en pacientes con diferentes modelos de prótesis mecánicas, el tratamiento consistió en warfarina durante todo el embarazo en dosis suficientes para mantener un INR de 2,5 a 3,5. En las 33 pacientes que recibieron una dosis diaria de 5 mg o menos no se observaron casos de embriopatía, y hubo sólo un 12,1% (4 de 33) de abortos espontáneos. En contraste, se encontró una frecuencia del 8% de embriopatía cumarínica (2 de 25) y del 72% (18 de 25) de abortos en las enfermas que requerían una dosis diaria de warfarina de más de 5 mg. Estos investigadores sugieren que el feto expuesto a la warfarina reacciona de modo independiente a la madre y la reducción en morbimortalidad fetal se debe a que las dosis bajas de estos fármacos no producen hemorragias fetales. Estos datos parecen indicar que el riesgo fetal del uso de cumarínicos durante el embarazo puede ser menor en las pacientes con prótesis mecánicas que consiguen una anticoagulación adecuada con dosis de warfarina de 5 mg o menos. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos. En efecto, Sadler et al²⁵ encontraron recientemente que la dosis diaria baja de warfarina no condujo a un mejor resultado fetal. La frecuencia de pérdidas fetales fue exactamente igual en las pacientes que recibieron menos de 5 mg/día de warfarina (7 de 11) que en aquellas que recibieron una dosis mayor (7 de 11). No parece haber diferencia en los efectos fetales producidos por el uso de acenocumarina o de warfarina²⁷, aun cuando la magnitud de las dosis terapéuticas no es necesariamente equiparable. En el estudio de Meschengieser et al¹¹ la frecuencia de pérdidas fetales en las 10 mujeres expuestas a dosis de acenocumarina

TABLA 2. Complicaciones fetales del uso de cumarínicos durante el embarazo. Pacientes con prótesis valvulares mecánicas

	Embarazos	Abortos	Mortinatos	Embriopatía
INC	176	47 (26,7%)	9 (5,1%)	3/73 (4,1%)*
Larrea et al ¹⁰	26	9 (34,6%)	0	2/17 (11,8%)
Sareli et al ⁸	50	9 (18%)	7 (14%)	2/34 (5,9%)
Born et al ⁹	40	7 (17,5%)	1 (2,5%)	3/30 (10%)
Meschengieser et al ²²	61	6 (10%)	9 (15%)	0/46
Vitale et al ¹² w/d ≤ 5 mg	33	4 (12,1%)	0	0/28
Vitale et al ¹² w/d > 5 mg	25	18 (72%)	1 (4%)	2/6 (33,3%)
Sadler et al ¹³	27	15 (56%)	4 (15%)	0/27

INC: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; w/d: dosis de warfarina por día.

*73 niños examinados por el genetista. Otros 10 de estos niños (13,7%) presentaron afecciones mínimas.

de 5 mg/día o más no fue estadísticamente diferente a la encontrada en las 35 pacientes que recibieron menos de 5 mg/día (30 frente a 23%).

Se han comunicado algunos casos de muerte neonatal por hemorragia intracraneana en niños cuyas madres recibieron cumarínicos hasta el término del embarazo^{2,8,9}. El traumatismo del parto vaginal puede ser un factor principal en la producción de hemorragia intracraneana perinatal si el parto se presenta cuando la madre está todavía bajo este tratamiento. La inmadurez relativa del sistema de coagulación del feto lo hace más sensible a las dosis habituales de cumarínicos²⁸. Así, el feto puede permanecer anticoagulado durante 7-10 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 intravenosa en las últimas 2 semanas de la gestación. La operación cesárea puede estar indicada para proteger al feto contra el peligro de la hemorragia cerebral asociada con el traumatismo del parto vaginal si el trabajo de parto comienza prematuramente 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 rara²⁸. En un estudio previo de nuestro Instituto³ el uso de dosis fijas de heparina no fraccionada, 5.000 unidades por vía subcutánea cada 12 h, administradas de la sexta a la decimosegunda semanas y en las últimas 2 semanas de la gestación, no fueron efectivas para evitar la trombosis protésica. Hubo 2 casos de trombosis masiva de una prótesis de disco en un grupo de 23 pacientes (8,7%) tratadas en esta forma. Otra enferma de este estudio, que fue tratada con acenocumarol las primeras 38 semanas de la gestación, también presentó trombosis de una prótesis de disco mientras estaba siendo tratada con estas dosis de heparina subcutánea en las últimas 2 semanas del embarazo. Del mismo modo, Wang et al²¹ y Thomas et al²⁹ encontraron que este régimen no era eficaz para prevenir los fenómenos tromboembólicos en sus pacientes.

Se ha sugerido la posibilidad de que dosis ajustadas de heparina no fraccionada con control del TTPA pudiera ser más efectivo^{14,18,23,30}. Lee et al¹⁸ ajustaron la dosis de heparina subcutánea, administrada cada 8 h, para prolongar el TTPA a 1,5 veces el valor control, durante el primer trimestre y las últimas semanas de la gestación en 18 embarazos observados en 16 pacientes. No hubo complicaciones tromboembólicas en los

9 embarazos que llegaron a término. En un estudio previo⁴ de nuestro Instituto se administraron dosis ajustadas de heparina no fraccionada a 40 pacientes desde antes de la sexta hasta el final de la duodécima segunda y en las últimas 2 semanas de la gestación. En los primeros 36 casos, la dosis fue aplicada cada 8 h y se ajustó para mantener el TTPA en 1,5-2,5 veces el control (8.000 U cada 8 h en promedio). En este régimen, una paciente presentó trombosis masiva fatal de una prótesis aórtica de Björk-Shiley. En un intento por evitar períodos sin efecto anticoagulante se acortó el intervalo entre las dosis de heparina subcutánea a 6 h y de nuevo se ajustó para mantener un TTPA de 1,5 a 2,5 veces el control (5.000 U cada 6 h en promedio). Desafortunadamente, otra paciente presentó también trombosis masiva de una prótesis mitral de Björk-Shiley. Se concluyó que las dosis empleadas no proporcionan protección adecuada contra los fenómenos tromboembólicos en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas y su uso en el Instituto fue abandonado.

Se han comunicado varios casos de trombosis de válvulas mecánicas en pacientes embarazadas mientras recibían tratamiento anticoagulante con heparina^{10,13,21,25,29,31-34}. Sbarouni y Oakley³³ 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. 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 cinco de las 8 con embolias arteriales recibían heparina. En la revisión de Chan et al⁷ se encontró una incidencia de complicaciones tromboembólicas de 3,9% (31 de 778) en las pacientes que recibieron heparina en el primer trimestre. 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 Sbarouni y Oakley³³ tratadas de esta manera, el 24% se complicaron con trombosis protésica y 12% con acontecimientos embólicos periféricos. En el estudio de Sadler et al¹³, la frecuencia de accidentes trombóticos en mujeres que recibieron durante todo el embarazo heparina subcutánea ajustada para llevar el TTPA a 2 veces el control fue del 29% (4 de 14). Finalmente, en su revisión de la bibliografía, Chan et al⁷ encontraron que las pacientes tratadas de este modo tuvieron una incidencia de trombosis protésica de 33,3% (7 de 21) y de muerte de 15% (3 de 20). Nuestros resultados, así como los de otros investigadores^{7,13,33}, confirman que el uso prolongado de heparina subcutánea durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas incrementa de manera considerable el riesgo de fenómenos tromboembólicos.

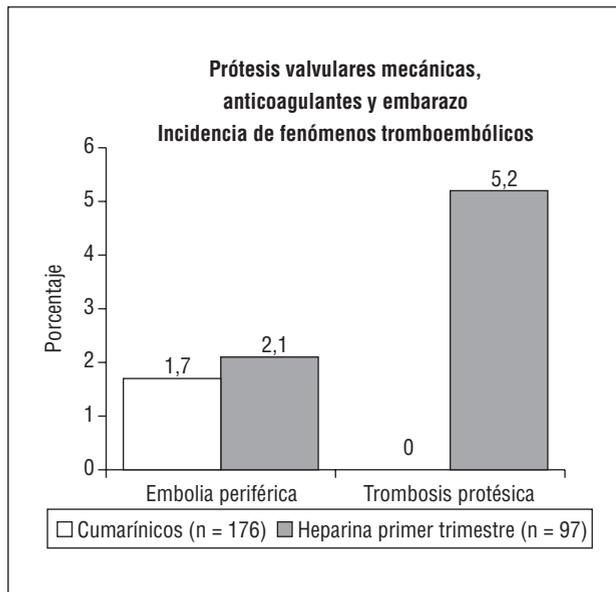


Fig. 3. En las 176 pacientes tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo no hubo casos de trombosis protésica. En las pacientes que recibieron heparina no fraccionada subcutánea hubo 5 casos de trombosis aguda de la válvula (5,2%). La incidencia de embolias periféricas fue similar en ambos grupos.

Se ha sugerido que tanto las dosis de heparina como las concentraciones logradas de TTPA han sido insuficientes y que esto puede explicar la alta frecuencia de tromboembolia. Ginsberg y Barron³⁰ han recomendado el uso de dosis más elevadas de heparina no fraccionada subcutánea, iniciando con 17.500 a 20.000 unidades cada 12 h, con ajuste de la dosis para obtener un TTPA por lo menos al doble del control. Este régimen se aplica entre la sexta y decimosegunda semanas 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 nuestros casos tratados con heparina, la trombosis protésica se presentó en válvulas de primera generación (Starr-Edwards, Björk-Shiley, etc.). Las nuevas generaciones de prótesis mecánicas parecen tener una probabilidad relativamente menor de tromboembolia^{35,36}. 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 et al³² comunicaron recientemente 2 casos de trombosis protésica durante el embarazo en un grupo de 22 mujeres con prótesis de St. Jude Medical mientras eran tratadas con calciheparina. González-Santos et al³¹ también informaron de un caso de trombosis de una válvula de Medtronic-Hall en una

gestante que también recibía calciheparina. En el estudio de Lecuru et al³⁴ hubo un caso (uno de 11) de trombosis de una prótesis de St. Jude Medical mientras la paciente recibía 15.000 U/día de heparina en el primer trimestre.

Las heparinas de bajo peso molecular tienen una vida media plasmática más prolongada, una mayor biodisponibilidad y el efecto anticoagulante es más confiable. Estos fármacos se han usado con excelente resultado 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 placenta y, al mismo tiempo, tienen una incidencia menor de osteoporosis, trombocitopenia y complicaciones hemorrágicas. Existe un gran interés en el uso de estos fármacos durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas, pero la información es todavía demasiado escasa para permitir la recomendación de su uso en pacientes con prótesis valvulares²⁸.

Las complicaciones tromboembólicas en el embarazo se previenen adecuadamente con el tratamiento con cumarínicos^{8,33,37}. En nuestros estudios^{2,3,5}, 176 pacientes recibieron acenocumarina 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 3 casos (3 de 176; 1,7%) de embolia cerebral (fig. 3). Tampoco hubo accidentes tromboembólicos en 97 embarazos mientras las madres recibían cumarínicos en el segundo y tercer trimestre. Del mismo modo, no hubo fenómenos tromboembólicos en 20 pacientes tratadas con cumarínicos durante toda la gestación por Cotrufo et al²⁶, ni en las 43 mujeres tratadas del mismo modo por Lecuru et al³⁴ ni en las 33 pacientes con prótesis mitrales estudiadas por Sadler et al¹³. La mayor parte de estas pacientes llevaban prótesis mecánicas de primera generación. Sareli et al⁸ 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. Born et al⁹ 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 las que la anticoagulación no era adecuada. De la misma manera, dos de las 3 pacientes de Lee et al³⁸ (3 de 47) que sufrieron accidentes tromboembólicos habían suspendido el tratamiento con warfarina. Con vigilancia rigurosa, por tanto, el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis mecánicas que reciben tratamiento con 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 et al¹² tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo tuvieron trombosis de una prótesis mecánica de disco en el segundo trimestre (2 de 58; 3,4%). Finalmente, en su revisión de la bibliografía, Chan et

TABLA 3. Accidentes tromboembólicos durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas

	Cumarínicos			Heparina		
	n	Trombosis protésica	Embolia periférica	n	Trombosis protésica	Embolia periférica
INC	176	0	3 (1,7%)	97	5 (5,2%)	2 (2,1%)
Larrea et al ¹⁰	26	0	0	21	3 (14,3%)	1 (4,8%)
Hanania et al ³²	27	3 (11,1%)	0	57	6 (10,5%)	6 (10,5%)
Sbarouni et al ³³	50	2 (4%)	3 (6%)	100	13 (13%)	5 (5%)
Sadler et al ¹³	33	0	0	14	2 (14,3%)	3 (21,4%)
Meschengieser et al ¹¹	61	0	2 (3,3%)	31	0	4 (12,9%)
Sareli et al ⁸	50	0	0	-	-	-
Born et al ⁹	40	3 (7,5%)*	1 (2,5%)	-	-	-
Lee et al ³⁸	47	2 (4,3%)*	1 (2,1%)	-	-	-
Vitale et al ¹²	58	2 (3,4%)	0	-	-	-

*Dos de los pacientes de Born y dos de los de Lee tuvieron la complicación tromboembólica bajo anticoagulación insuficiente.
INC: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

al⁷ encontraron un 3,9% (31 de 788) de complicaciones tromboembólicas en pacientes que recibieron cumarínicos durante todo el embarazo. En la tabla 3 se exponen las complicaciones tromboembólicas observadas durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas en algunos estudios recientes.

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. Se ha sugerido, por tanto, que a las mujeres en edad fértil que necesiten remplazo valvular se les debería ofrecer una prótesis biológica en vez de las válvulas mecánicas^{39,40}. Varios informes han indicado que cuando los cumarínicos o la heparina no son necesarios, no hay diferencia en la mortalidad fetal o materna en mujeres con prótesis biológicas cuando se compara con la de la población general^{33,39}. En un estudio de nuestro Instituto, el 72,4% (42 de 58) de los embarazos terminaron en partos normales. En la encuesta publicada por Sbarouni y Oakley³³, la mayor parte de las mujeres con bioprótesis no recibieron anticoagulantes y tuvieron embarazos normales. El resultado, en cuanto a los productos, fue excelente y los datos para el grupo no fueron diferentes de los que se observan en la población normal. En el estudio comunicado por Jamieson et al³⁹ hubo un 74,5% (70 de 94) de partos normales con xenoprótesis porcinas. Se concluyó que hay un claro beneficio al no requerir anticoagulantes durante el embarazo. Sin embargo, esta ventaja con alguna frecuencia no existe, porque las pacientes con prótesis mitrales tienen una prevalencia alta de fibrilación auricular, lo que constituye una indicación para el tratamiento anticoagulante a largo plazo⁴¹. En las pacientes de nuestro estudio⁵ el 36,2% (21 de 58) presentaban este trastorno de ritmo y recibieron tratamiento anticoagulante. Como el riesgo trombogénico de las prótesis es menor que el de las prótesis mecáni-

cas, es posible que la heparina no fraccionada a dosis ajustadas al TTPA administrada entre la sexta y la decimosegunda semanas del embarazo y 2 semanas antes del parto sea más segura que en los casos de pacientes con prótesis mecánicas.

Ha habido cierta preocupación de que las bioprótesis se deterioren más rápidamente durante el embarazo^{22,24,33,42}. En el estudio de Jamieson et al³⁹ se valoró la duración de las bioprótesis porcinas en 52 pacientes, que habían tenido 94 embarazos, estudiadas en cuatro distintas instituciones médicas. Cuando se comparó con un grupo control, el embarazo no influyó de modo significativo en la incidencia de disfunción estructural de las válvulas. En nuestro Instituto⁵ se investigó la incidencia de disfunción de las prótesis de pericardio bovino en 48 mujeres que tuvieron 58 embarazos y en un grupo control de 167 pacientes de la misma edad que no habían estado embarazadas desde la inserción de la prótesis. Se encontró que el embarazo no acelera el deterioro de estas bioprótesis. Sin embargo, sí hubo una correlación directa entre la ausencia de la disfunción protésica y la edad de la paciente en el momento de la intervención quirúrgica. La corta duración de las prótesis biológicas es una seria desventaja para las mujeres con valvulopatías que deseen quedar embarazadas. Las bioprótesis tienen todavía una duración más limitada en estas pacientes por su edad juvenil. El problema de qué prótesis colocar en estas mujeres jóvenes no está resuelto todavía y la controversia continúa sobre si deben ser prótesis mecánicas o biológicas. Una mayor duración de los nuevos modelos de prótesis biológicas posiblemente permita redefinir su indicación para las mujeres jóvenes con valvulopatías graves que deseen quedar embarazadas.

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 estima-

ción de riesgo-beneficio para el binomio madre-producto⁴³. Las pacientes deben ser informadas de los riesgos de los tratamientos a emplear⁴⁴.

1. El riesgo de tromboembolia permanece alto aun con las prótesis de nueva generación. Los cumarínicos proporcionan protección adecuada contra esta complicación durante el embarazo y deben ser usadas en pacientes con prótesis mecánica 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 decimosegunda semana de embarazo.

2. 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 observada 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 elijan evitar los posibles efectos fetales de los cumarínicos se ha propuesto el uso de heparina no fraccionada subcutánea en dosis altas (15.000-20.000 U cada 12 h), desde antes de la sexta hasta después de la décimasegunda semanas^{23,45}, y ajustarla para prolongar el TTPA a más de 2 veces el control. Los cumarínicos se usan durante el segundo y el tercer trimestre. Sin embargo, estos regímenes no han sido probados.

3. 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 últimas 2 semanas del embarazo^{4,46,47}. El uso de heparina puede evitarse practicando una cesárea electiva en la semana 38^{12,26}. Debido al riesgo de hemorragia intracraneana perinatal en el neonato, la operación cesárea esta indicada 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.

4. 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 de 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

- Gilbert J, Estellés A, España F, Grancha S, Aznar J. Modificaciones de la hemostasia en obstetricia. En: Altman R, Aznar J, Rouvier J, Scazzio A, Reussi R, editores. Cuadernos de Trombosis, Tomo I. Buenos Aires: Centro de Estudios Médicos y Bioquímicos, 1997; 151-163.
- Salazar E, Zajarías A, Gutiérrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 1984; 70 (Supl I): 169-177.
- Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarías A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 27: 1390-1393.
- 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.
- Salazar E, Espinola N, Román L, Casanova JM. Effect of pregnancy on the duration of bovine pericardial bioprotheses. *Am Heart J* 1999; 137: 714-720.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-140.
- 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.
- Sareli P, England MJ, Berk MR, Marcus RH, Epstein M, Driscoll J et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1462-1465.
- Born D, Martínez EE, Almeida PAM, Santos DV, Carvalho ACC, Moron AF 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.
- Larrea JL, Nuñez L, Reque JE, Gil Aguado M, Matarros R, Mingués JA. Pregnancy and mechanical valve prostheses is a high risk situation for the mother and the fetus. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 459-463.
- Meschengieser SS, Fondevila GC, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82: 23-26.
- Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complication of warfarin pregnant in women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637-1641.
- Sadler L, McCowan L, White H, Stewart A, Bracken R, North R. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Brit J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 245-253.
- Ginsberg JS, Hirsch J. Anticoagulants during pregnancy. *Ann Rev Med* 1989; 40: 79-86.
- Chen WWC, Chan CS, Lee PK, Wang RYC, Wong VCW. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: an experience with 45 pregnancies. *Q J Med* 1982; 51: 358-365.
- Chong MKB, Harvey D, De Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1070-1073.
- Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsch J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 1989; 149: 2233-2236.
- Lee PK, Wang RYC, Cho JSF, Cheung KL, Wong VCW, Chan TK. Combined use of warfarin and adjusted heparin during pregnancy in patients with artificial valves. *J Coll Cardiol* 1986; 8: 221-224.
- Shub C. Pregnancy in patients with valvular prostheses. Management. *Learning Center Highlights*. Winter 1987; 3: 16-19.
- Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: B41-B56.
- Wang RYC, Lee PK, Chow JF, Chen WWC. Efficacy of low dose subcutaneously administered heparin in treatment of preg-

- nant women with artificial heart valves. *Med J Aust* 1983; 2: 126-127.
22. Elkayam U. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1704-1706.
 23. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114: S524-S530.
 24. Elkayam U. Pregnancy through a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1642-1645.
 25. Guidozi F. Pregnancy in patients with prosthetic cardiac valves. *S Afr Med J* 1984; 65: 961-963.
 26. Cotrufo M, de Luca TSL, Calabro R, Mastrogiovanni G, Lama D. Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 300-305.
 27. Ibarra-Pérez C, Arevalo-Toledo N, Álvarez-de la Cadena O, Noriega-Guerra L. The course of pregnancy in patients with artificial heart valves. *Am J Med* 1976; 61: 504-512.
 28. Frewin R, Chisholm M. Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 683-686.
 29. Thomas D, Boubrit K, Darbois Y, Seebacher J, Seirafi D, Hanania G. Grossesses chez les porteuses des prothèses valvulaires cardiaques. Étude rétrospective a propos de 40 grossesses. *Ann Card Angeiol* 1994; 43: 313-321.
 30. Ginsberg JS, Barrón WM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *The Lancet* 1994; 344: 1170-1172.
 31. González-Santos JM, Vallejo JL, Rico MJ, González Santos ML, Horno R, García-Dorado D. Thrombosis of a mechanical valve prosthesis late in pregnancy. Case report and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 34: 335-337.
 32. Hanania G, Thomas D, Michel PL, Garbarz E, Age C, Millaire A et al. Grossesses chez les porteuses de prothèses valvulaires. Étude coopérative rétrospective Française (155 cas). *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 429-437.
 33. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71: 196-201.
 34. Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 217-221.
 35. Butchart EG, Lewis PA, Grunkemeier GL, Kulatilaka N, Brechenridge IM. Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1.004 Medtronic Hall valves. *Circulation* 1988; 88 (Supl I) 66-77.
 36. Kopf GS, Hammond GL, Geha AS, Elefteriades J, Washim SW. Long term performance of the St Jude Medical Valve: low incidence of thromboembolism and hemorrhagic complications with modest doses of warfarin. *Circulation* 1987; 76 (Supl III): 132-136.
 37. Oakley CM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *The Lancet* 1994; 344: 1643-1644.
 38. Lee CN, WU CC, Lin PY, Hsieh FJ, Chen HY. Pregnancy following cardiac prosthetic valve replacement. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 353-356.
 39. Jamieson WRE, Miller DC, Akins CW, Munro AL, Glower DD, Moore VA et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: S282-S287.
 40. Glower DD. Does pregnancy affect durability of valvular bioprostheses? *Am Heart J* 1999; 137: 590-591.
 41. Oakley C. Valve prostheses and pregnancy. *Br Heart J* 1987; 54: 303-305.
 42. Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Valfre C, Russo R, Valente M et al. Pregnancy in patients with a porcine valve bioprosthesis. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1051-1054.
 43. Hirsh J, Salazar E. Managing anticoagulation for valve prosthesis during pregnancy. *ACC. Curr J Rev* 1995; 4: 48-49.
 44. Bonow RO, Carabello B, De León AC, Edmunds JH, Fedderly BJ, Freed MD et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Practice Guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
 45. Ginsberg JS. Thromboembolism and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 82: 620-625.
 46. Oakley CM. Anticoagulation during pregnancy. En: Butchart EG, Bodnar E, editores. *Thrombosis, embolism and bleeding*. Londres: ICR Publishers, 1992; 339-345.
 47. Howie PW. Anticoagulants in pregnancy. *Clinics Obstet Gynecol* 1986; 13: 349-363.