

REPUBLICA DOMINICANA



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UREÑA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
HOSPITAL SALVADOR B. GAUTIER-IDSS  
RESIDENCIA DE CARDIOLOGIA

ANTICOAGULACION MUJERES EMBARAZADAS CON VALVULA  
PROTESICA MECANICA

TESIS DE POSTGRADO PARA OPTAR POR EL TITULO EN  
CARDIOLOGIA

SUSTENTANTE

DRA. NILVIA GEOVANNY CASTILLO PRESBOT

ASESOR

DR. VICTOR MOLANO VALDEZ

SANTO DOMINGO

2002

Los conceptos emitidos en la presente tesis de post grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma

**ANTICOAGULACION EN MUJERES EMBARAZADAS CON  
VALVULA PROTESICA MECANICA**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A PAPA DIOS:**

*Gracias Señor por Tu inmenso amor. Por tu fidelidad infinita, porque sin ser yo merecedora de Tu gracia, de Tu presencia en mi vida. Tu nunca te apartas de mí.*

*Eres mi guía, mi amigo incondicional. TE AMO.*

### **A MI MADRE Y MI ABUELA:**

*Gracias porque con su ejemplo altruista y desinteresado me han enseñado el valor y el respeto a la vida misma y a la de los demás.*

*Gracias por inculcarme los valores morales que me han forjado la persona que soy hoy.*

*Gracias por enseñarme el valor de la perseverancia y del esfuerzo, por enseñarme que puedo cumplir mis sueños, que aunque pierda el rumbo siempre puedo encontrar el camino de la felicidad.*

**A MIS TIOS HARIBIA Y HECTOR:**

*Siempre he sentido que más que mis tíos, son mis hermanos mayores.*

*Gracia a mi tío Neno porque gracias a sus consejos he estudiado esta carrera maravillosa, de servicio y de amor al prójimo.*

*Gracias a mi tía Haribia por ser mi amiga y con quien siempre he podido hablar y contar, por enseñarme que Dios está por encima de todo y de todos y que confiando en El puedo tenerlo todo.*

**A MIS AMIGAS: ESPERANZA, NOEMI, MARLENA, IBELKA:**

*Gracias porque han sido mis hermanas, mis amigas, mis confidentes, sobre todo mi querida hermana Esperanza, quien en la alegría y en la tristeza siempre ha estado a mi lado.*

**A LAS DRAS ELSY PAULINO Y JUANA FERREIRA:**

*Gracias porque si no hubiera sido por sus insistencias, nunca habría concursado en ese año para la residencia y me habría perdido de conocer tanta gente maravillosa a quienes he tenido el gran gusto de tratar.*

**A MIS PROFESORES:**

*Por todos los conocimientos recibidos, por incentivarme en el camino de la enseñanza y de la investigación que me han permitido desarrollarme y completar mi carrera profesional. Especialmente a los Dres. Carlos Lamarche Rey, Víctor Molano, Fernando Morillo, Sócrates Bello y Pedro Díaz, a quienes no habrían palabras suficientes para agradecerles su dedicación, entrega a la hora de enseñar y transmitir sus conocimientos y experiencias.*

**A MIS COMPAÑEROS DE PROMOCION:**

*Dicen que la esencia de las cosas está en su corazón. Eramos cuatro, todos diferentes pero supimos compenetrarnos a la perfección.*

*Durante este tiempo he conocido gente maravillosa a las que recordare siempre y ustedes cuatro están dentro de ellas.*

*José Diego has sido como mi hermano mayor mas que mi compañero, te quiero mucho y nunca te olvidare.*

*Belen, gracias a ti aprendí a ser competitiva y a esforzarme para dar lo mejor de mí.*

*Deisy, eres una de mis mejores amigas. Me has enseñado que se puede ser buen profesional sin dejar de ser uno mismo y, sobre todo me has enseñado lo que significa realmente la autenticidad.*

## **INTRODUCCION**

## INTRODUCCION

Durante el embarazo el riesgo de tromboembolia se incrementa 5 veces, durante el puerperio este riesgo se eleva a 11 veces y es mayor tras cesárea, debido a un estado de hipercoagulabilidad, manifestándose por elevación de las concentraciones de ciertos factores de coagulación y de fibrinógeno, aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la fibrinólisis y obstrucción del retorno venoso debido al crecimiento uterino; esta se inicia en el momento de la concepción y terminan en la octava semana del postparto. En algunas pacientes el riesgo de trombosis se eleva hasta el doble de un embarazo normal, como es el caso de la trombofilia (1, 8, 12, 23,40.)

Hemodinámicamente, las mujeres con válvulas mecánicas con buen funcionamiento toleran bien el embarazo. No obstante, la necesidad de anticoagulación despierta inquietudes específicas debido a un mayor riesgo de trombosis valvular, complicaciones hemorrágicas y complicaciones para el hijo (2, 4,8, 14, 19, 22,28)-

El tratamiento anticoagulante durante el embarazo es indispensable para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y valvulopatías con fibrilación auricular (1,9, 12, 14, 19, 22,26).

La naturaleza y la magnitud del riesgo materno dependen del régimen de anticoagulación utilizado durante el embarazo y la calidad del control de la anticoagulación (2, 5, 9, 15, 19, 22,37).

Existe controversia acerca de cuál es tratamiento adecuado para estas pacientes. Ningún método de anticoagulación está libre de riesgos, ya que tanto la anticoagulación oral como las heparinas están asociadas a complicaciones maternas y fetales. Sin embargo, la incidencia de trombosis protésica durante la gestación es mayor con el uso de heparina y existe una mayor mortalidad materna, por lo que la anticoagulación oral es más segura para la madre. Por otro lado, el pronóstico fetal se ve afectado por el tipo de anticoagulación, con peor pronóstico fetal si se utiliza anticoagulación oral, mientras que la heparina no cruza la barrera placentaria y, por consiguiente, es más segura para el feto (2, 26, 26, 28, 32, 33,37).



La primera opción de tratamiento son los agentes cumarínicos. La administración de estos fármacos en el primer trimestre se asocia a aborto espontáneo y embriopatía cumarínica (hipoplasia nasal y defectos óseos), además de muerte fetal y anomalías del sistema nervioso central, estas últimas a diferencia de la embriopatía cumarínica, no tienen relación con el trimestre del embarazo en que se administra puesto que el anticoagulante atraviesa la barrera placentaria y el efecto anticoagulante también se produce en el feto. Cuando se utiliza se debe determinar el INR a intervalos semanales. Así mismo el parto vaginal está contraindicado mientras la madre este en tratamiento con anticoagulantes orales debido al riesgo de hemorragia intracraneal fetal, por lo tanto solo deben ser usadas en pacientes hasta la semana treinta y ocho o dos semanas antes del parto y sustituirse por heparina de bajo peso molecular, la cual se puede evitar practicando una cesárea electiva en la semana treinta y ocho, pero si el trabajo de parto se desencadena mientras la madre todavía recibe cumarínicos, se deben revertir rápidamente con vitamina K y plasma fresco (2, 12,17,28).

La segunda opción terapéutica es la heparina no fraccionada pero aumenta significativamente el riesgo de los eventos trombóticos, Cuando se reemplazan los cumarínicos por heparina no fraccionada desde antes de la sexta semana de gestación hasta después de la duodécima se previene la embriopatía cumarínica. Sin embargo las dosis de heparina que se han empleado por vía subcutánea no han sido eficaces como profilaxis contra las complicaciones tromboembólicas (9, 11, 12, 17, 19,32)

La incidencia de abortos espontáneos en las pacientes tratadas con heparina es similar a la que se observa cuando se usan anticoagulantes orales (12, 17, 19, 28, 19,32).

La heparina de bajo peso molecular parece ser una opción, es de fácil administración tiene baja incidencia de osteoporosis y trombocitopenia y al igual que la heparina no fraccionada no cruza la placenta y la tasa de abortos espontáneos es inferior que con esta última. Sin embargo, su uso durante el embarazo no está aceptado, ya que no existen estudios que sugieran su eficacia (8, 12, 15, 17, 19, 22, 27,35).

## **CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## CONTEXTUALIZACION DEL PROBLEMA

A pesar de los avances de la ciencia ningún método anticoagulación es ideal para ser administrado en mujeres embarazadas con prótesis mecánica. Ninguno está libre de riesgos.

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad en el que todos los componentes de la coagulación están alterados de tal forma que el efecto procoagulante es predominante. <sup>(2, 6,16)</sup>

La necesidad de anticoagulación con las válvulas protésicas en mujeres embarazadas aumenta la mortalidad y la morbilidad fetal y materna <sup>(18, 19,22,27)</sup>

Las pacientes portadoras de prótesis mecánicas encuentran en riesgo particularmente alto durante el embarazo, y la actitud terapéutica debe sopesar los riesgos y beneficios del uso de anticoagulantes orales respecto a la heparina. <sup>(22, 28,29)</sup>

Los anticoagulantes orales son eficaces para prevenir los fenómenos tromboembólicos pero su administración esta íntimamente ligada en el primer trimestre a una mayor incidencia de aborto espontáneo y embriopatía cumarínica <sup>(11,15, 16,19)</sup>

La heparina no fraccionada no cruza la barrera placentaria y por lo tanto no está asociada a complicaciones fetales pero con esta el riesgo de trombosis aumenta considerablemente <sup>(15, 16,19)</sup>

## FORMULACION DEL PROBLEMA

El uso de anticoagulación en mujeres embarazadas portadoras de prótesis mecánica es absolutamente necesario para evitar fenómenos embólicos y muerte materno-fetal pero no hay ningún método de anticoagulación ideal para estas pacientes, ya que todos producen complicaciones materno-fetales

Es de gran interés clínico encontrar un método de anticoagulación para estos pacientes que produzcan menores complicaciones para la madre y el feto.

En una revisión amplia, el riesgo de trombosis fue del 3,9% con anticoagulantes orales durante el embarazo, el 9,2% cuando se utilizó heparina no fraccionada en el primer trimestre y anticoagulantes orales en el segundo y el tercer trimestre y del 33% con heparina no fraccionada durante todo el embarazo (17, 20, 22,36)

Wang et al<sup>43</sup> y Thomas et al<sup>14</sup> encontraron que bajas dosis de heparina no era eficaz para prevenir los fenómenos tromboembólicos en sus pacientes.

Lee *et al*<sup>37</sup>, Chen *et al*<sup>35</sup> y Chan *et al*<sup>2</sup> encontraron 2 episodios en 20 pacientes que utilizaron heparina no fraccionada mayor que en los pacientes que usaron anticoagulación oral o heparina ajustada<sup>32,24,3</sup>

Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta y su uso en el primer trimestre puede dar lugar a embriopatía<sup>1, 4,21</sup>.

Hall *et al*<sup>4</sup> revisaron casos publicados hasta 1978, en los que se había administrado agentes 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<sup>21, 27, 30,31</sup>

El tratamiento con derivados cumarínicos durante el embarazo induce una frecuencia elevada de aborto espontáneo de aproximadamente 24,3%<sup>(2)</sup>.

Por lo anterior expuesto la asociación de anticoagulación y embarazo conlleva a complicaciones materno-fetales e incluso la muerte<sup>(22, 23)</sup>

## **SISTEMATIZACION DEL PROBLEMA**

Una prótesis mecánica, con cualquier régimen anticoagulante, confiere un riesgo materno en el embarazo como mínimo moderado, con una incidencia de mortalidad entre el 1 y el 4%, principalmente por el riesgo incrementado de trombosis. Además, una prótesis mecánica, con cualquier régimen anticoagulante, es un factor de riesgo para el feto.

La tasa de aborto espontáneo es del 20% en todos los regímenes de anticoagulación <sup>(12,22)</sup>

Debido a la gran necesidad de utilización de anticoagulación oral en mujeres portadoras de prótesis mecánica embarazadas consideramos de sumo interés determinar la mejor alternativa de anticoagulación para nuestras pacientes, valorar los riesgos y los beneficios y las repercusiones de estos en las pacientes <sup>(22, 28,29)</sup>

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION**

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Identificar el riesgo materno y fetal de de las complicaciones en mujeres con válvula mecánica protésica cardiaca tratadas con diferentes regímenes de anticoagulación durante el embarazo.



## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Identificar el riesgo materno y fetal de anticoagulantes orales durante el primer trimestre en pacientes embarazadas con prótesis mecánica

Identificar el riesgo materno y fetal de la dosis ajustada de heparina durante el primer trimestre en pacientes embarazadas con prótesis mecánica

Determinar la incidencia de embriopatía en pacientes embarazadas tratadas con anticoagulación oral.

Determinar la incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres tratadas con heparina no fraccionada

Determinar la incidencia de nacidos vivos y muerte neonatal en mujeres embarazadas tratadas con los diferentes regímenes de anticoagulación

## **JUSTIFICACION**

El uso de anticoagulación en la mujer embarazada con prótesis mecánica ha sido siempre un reto terapéutico y son muchas controversias que existen al respecto. Desde tiempos atrás se viene investigando cual es el tratamiento ideal para estas pacientes y en los últimos años se han publicados varios estudios al respecto. Todos los estudios coinciden en el riesgo que existe tanto para la madre como para el feto y a su vez para el neonato el uso de anticoagulación en estas pacientes.

Por lo tanto en un deseo de identificar el riesgo materno-fetal e investigar cual es la mejor alternativa de tratamiento para nuestras pacientes embarazadas con prótesis mecánica hemos decidido hacer este estudio.

## **ALCANCE Y LIMITE DE LA INVESTIGACION**

Este estudio se ha realizado en pacientes embarazadas

Los datos se han recogido en dos hospitales:

Hospital Salvador B Gautier y el Hospital de la mujer

Realizado en el periodo de enero 2001-enero 2002.

No comprende factores económicos- educativos de las familias  
de la zona investigada

Las limitaciones de este estudio en ninguna paciente se utilizo la  
heparina de bajo peso molecular, las prótesis de última  
generación, que son menos trombogénicas fueron poco utilizadas

**VARIABLES  
(VER TABALA 1)**

**Edad**

**Embarazo**

**Tipo de prótesis**

**Localización de la prótesis**

**Heparina**

**Anticoagulantes orales**

**Hallazgos clínicos fetales y maternos**

VARIABLES	DEFINICIONES	INDICADORES	CLASIFICACION
Edad	Tiempo de vida evaluado durante la investigación	19-39 años	Cuantitativa Nominal
Embarazo y edad gestacional	Condición de las pacientes estudiadas		Cualitativa Nominal
Tipo de prótesis	Tipo de prótesis utilizada en las pacientes	Jaula/bola Disco móvil Bicúspide	Independiente
Localización de la prótesis	Lugar de implantación de la prótesis	Mitral Aórtica	Independiente
Tratamiento antitrombótico empleado	Anticoagulación utilizada en las pacientes	Heparina Anticoagulación oral	Independiente
Hallazgos Clínicos Fetales	Hallazgos evaluados de acuerdo al tratamiento usado en el primer trimestre	Fallecidos Nacidos vivos Bebes sanos Bebes con embriopatías Bajo peso al nacer	Dependiente
Abortos y muerte fetal	Hallazgo evaluado bajo tratamiento con anticoagulación en el primer trimestre	Muerte neonatal Primer trimestre Segundo trimestre Tercer trimestre	Dependiente
Hallazgos Clínicos Maternos	Hallazgos evaluados de acuerdo al régimen de anticoagulación usado en el primer trimestre	Insuficiencia cardiaca Embolia cerebral transitoria Trombosis protésica Muerte	Dependiente

TABLA 1

## **HIPOTESIS**

Si se administra anticoagulación en la mujer embarazada con prótesis mecánica aumenta el riesgo de trombosis valvular, complicaciones hemorrágicas y complicaciones para el feto pero si no se utiliza aumenta la morbi-mortalidad materna y fetal

## **CAPITULO II.**

# **MARCO TEORICO CONCEPTUAL**

## **Anticoagulantes orales**

Los anticoagulantes orales actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de su conversión a la forma activa, que actúa como cofactor en la gamma-carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio. Comprenden dos grupos; las indandionas y los derivados cumarínicos. Ambos son antagonistas de la vitamina K (que actúa como cofactor de la síntesis hepática de los factores II, VII, IX, y X) <sup>(1, 2, 26,32)</sup>

Presentan buena absorción oral, elevada unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático excretándose vía renal Las diferencias fundamentales son farmacocinéticas, con una semivida y una duración de acción menor <sup>(23)</sup>

Los anticoagulantes orales se indica en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas <sup>(6, 7, 16,12)</sup>, alcanza concentraciones máximas en 90 minutos y tiene una vida media de 36-42 horas <sup>(6)</sup>.



El nivel de anticoagulación estable se alcanza en 8 días siendo el factor X el último en alcanzar un nivel estable. Atraviesa la placenta, y su acción se monitoriza mediante el INR (international normalized ratio) <sup>(31,32)</sup>

### *DOSIFICACIÓN*

A pesar de que el efecto anticoagulante se observa a los 2- 3 días de iniciar la anticoagulación oral, el efecto antitrombótico no se produce hasta que no haya una reducción de los factores II y X (semivida de 40 y 60 horas respectivamente). Por ello, cuando se requiere rapidez en la anticoagulación, se debe administrar simultáneamente HBPM y acenocumarol 1-2 mg/día hasta que disminuyan eficazmente los niveles de protrombina (factor II). Se suspende la heparina cuando se obtenga el INR deseado en dos determinaciones consecutivas continuando con el anticoagulante oral a la dosis indicada por hematología. Si el tratamiento no es urgente se comienza con acenocumarol 1-2 mg/día en dosis única y a la misma hora.

Dado que la rapidez con la que se alcanza el efecto antitrombótico no depende de la dosis de anticoagulante (es más, elevadas dosis del mismo pueden disminuir la proteína C aumentando el riesgo de trombosis), no está justificado dar dosis de carga de inicio.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, enfermedades concomitantes graves, déficit de vitamina K desnutrición o ancianos, se puede comenzar con 1 mg/día de acenocumarol <sup>(8, 11, 22,36)</sup>

### *CONTROL Y SEGUIMIENTO*

El tratamiento con anticoagulación oral requiere un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica. Su monitorización se realiza utilizando el tiempo de protrombina (TP) expresando el resultado en INR o cociente normalizado internacional:  $INR = \frac{TP \text{ plasma ISI. a del paciente en segundos}}{TP \text{ plasma control en segundos}}$  ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas utilizadas como reactivo.

El ISI más sensible es de 1 y corresponde a la tromboplastina de referencia internacional. El objetivo de la estandarización del TP es que los resultados sean equivalentes entre diferentes laboratorios y no dependan del reactivo utilizado.

El INR es un parámetro que toma en cuenta las diferentes tromboplastinas que se usan en la medición del tiempo de protrombina y estandariza el resultado, y corresponde al valor de la relación del tiempo de protrombina del paciente con el tiempo de protrombina estándar elevado a la potencia del índice de sensibilidad internacional (ISI). Para una tromboplastina determinada, el ISI es la pendiente de la línea de calibración obtenida en un papel de gráfico logarítmico, con los tiempos de protrombina de la tromboplastina de referencia internacional en el eje de las Y, y los tiempos de protrombina de la tromboplastina en cuestión en el eje de las X <sup>(11,12)</sup> Teniendo en cuenta los datos de estos estudios, el valor de anticoagulación recomendado por el *American College of Chest Physicians* <sup>(11,13)</sup> y la *British Society of Haematology* <sup>(14)</sup> para la mayoría de las indicaciones (excepto las sustituciones por prótesis mecánica de válvula cardíaca) es un INR de 2,0 a 3,0 <sup>(6,22,39)</sup>

Actualmente existen monitores portátiles que determinan el INR en sangre capilar. Este método presenta la ventaja del control en el domicilio del paciente, disminuyendo el número de visitas al hospital <sup>(10)</sup>

Es conveniente realizar un control del INR a los 3-4 días de comenzar con la anticoagulación oral. Una vez conseguido un INR estable y deseado se espaciarán los controles (cada 4- 5 semanas). Si el paciente requiere ajuste de dosis este se hará en función de la dosis total semanal aumentando o disminuyendo entre un 5-20%. Este cambio no se reflejará en el tiempo de protrombina hasta pasadas al menos 36 horas evaluándose el resultado de las modificaciones hacia los 8 días <sup>(9,21)</sup>

Cuando se introduce un medicamento que potencialmente puede interaccionar con el anticoagulante oral se debe adelantar el control (a los 2-3 días después de comenzar el nuevo tratamiento) así como si el paciente presenta alguna nueva enfermedad o se sospecha de una reacción adversa debida al anticoagulante <sup>(22,28,31)</sup>

Se describen a continuación dos pautas de ajuste de dosis:

—Pauta 1 (Bridgen y Hirsh) <sup>(35)</sup>:

- INR entre 1,1 y 1,4: Aumentar la dosis total semanal un 10-20% y control semanal <sup>(9)</sup>

- INR entre 1,5 y 1,9: Aumentar la dosis total semanal un 5-10% y control en 2 semanas <sup>(9,22)</sup>

- INR entre 3,1 y 3,9: Disminuir la dosis en un 5-10% y control en 2 semanas <sup>(9,33)</sup>

- INR entre 4 y 6: Suspender acenocumarol el primer día y reducir la DTS un 10-20% realizando control a la semana <sup>(9,11)</sup>

—Pauta 2. ACCP <sup>(34)</sup>:

- Pacientes con INR > terapéutico pero menor de 5: Suspender anticoagulante y reiniciar a dosis menor cuando esté en rango terapéutico <sup>(34,39)</sup>
- INR entre 5 y 9: si no hay sangrado significativo igual que la categoría anterior. Si hay sangrado, suspender una dosis de acenocumarol y administrar vitamina K (1 a 2,5 mg vía oral). Si se requiere revertir rápidamente la anticoagulación (por una urgencia quirúrgica), administrar de 2 a 4 mg de Vitamina K vía oral hasta reducción del INR (lo que ocurrirá en 24 horas). <sup>(14, 34,39)</sup>
- Pacientes con INR mayor de 9 y menor de 20: suspender anticoagulante, administrar de 3 a 5 mg de vitamina K vía oral <sup>(9)</sup>

Monitorizar INR y ajustar dosis (se puede administrar una dosis extra de vitamina K si es necesario) <sup>(9,22)</sup>

- Pacientes con INR mayor de 20 con sangrado severo: suspender anticoagulante y administrar vitamina K, 10 mg por infusión intravenosa lenta, suplementar con plasma fresco o concentrado de complejos de protrombina, en función de la urgencia. Se puede repetir administración de vitamina K cada 12 horas <sup>(9; 22; 33)</sup>

En casos no urgentes se recomienda utilizar vitamina K por vía oral ( en vez de subcutánea), pues numerosos estudios han demostrado que disminuye el INR de manera eficaz y rápida <sup>(21)</sup>

### *CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES*

La utilización de ACO durante el embarazo se ha asociado con el síndrome warfarínico-fetal, malformaciones del sistema nervioso central (SNC), abortos espontáneos y mortinatos, prematuridad, y hemorragia. El periodo crítico de exposiciones entre las 6 y 9 semanas de gestación.

Si la madre requiere anticoagulación se optará por heparina o HBPM, al menos entre las semanas 6-12 y a término. También son contraindicaciones absolutas la diátesis hemorrágica, la hemorragia activa y la intolerancia a dicumarínicos <sup>(9, 11,19)</sup>

La embriopatía cumarínica manifestada por con hipoplasia nasal y displasia puntuada de las epífisis de los huesos largos como hallazgos característicos, hemorragia intracraneal y secuelas neurológicas <sup>(6, 12, 16, 22, 32, 40,42)</sup>. El riesgo combinado de estas anomalías es de un 6,4% (14) y parece ser dosis dependiente <sup>(12, 22,25)</sup>. Las anomalías del sistema nervioso central, a diferencia de la embriopatía cumarínica no tienen relación con el trimestre del embarazo en que se administra el anticoagulante <sup>(6, 12, 17, 20,22)</sup>.

Debido a que los derivados cumarínicos atraviesan la placenta, el efecto anticoagulante también se produce a nivel fetal. A pesar de la contraindicación para su uso en el embarazo se usa en mujeres con válvulas mecánicas protésicas, ya que la trombosis valvular que tiene gran morbimortalidad y mortalidad se ha reportado inclusive con uso de altas dosis de heparina <sup>(1, 6, 16, 22, 32,41)</sup>.



Los riesgos asociados a los anticoagulantes orales se presentan principalmente durante la segunda mitad del primer trimestre del embarazo y peripato que consiste en hemorragias maternas y fetales, así como aborto <sup>(6, 16, 18, 19, 22,32)</sup>, muerte fetal in útero <sup>(11, 16, 22,32, 40,42)</sup>,

La contraindicación es relativa en caso de imposibilidad de realizar un tratamiento correcto, hipertensión arterial mal controlada, trastornos de la marcha, hepatopatía severa, aneurisma aórtico o intracraneal, cirugía reciente en el sistema nervioso central u oftalmológica, úlcera péptica o diverticulosis activa, neoplasias urológicas, digestivas o pulmonares <sup>(22,25,29)</sup>

En caso de pacientes mayores de 75 años existe mayor incidencia de hemorragias por lo que se recomienda comenzar con dosis menor y realizar controles con mayor frecuencia <sup>(9)</sup>

También es importante valorar, antes de iniciar el tratamiento, el riesgo individual de hemorragia así como el consumo de alcohol o el incumplimiento terapéutico y tener en cuenta la influencia de factores como: complejos vitamínicos que contengan vitamina K, interacciones con medicamentos, cambios en la dieta y patología concomitante que puede alterar el INR <sup>(21,25)</sup>

### *EFFECTOS ADVERSOS*

La complicación más importante de la anticoagulación oral es la hemorragia. Según distintos estudios <sup>(32)</sup> el riesgo de sangrado aumenta con el INR (el riesgo aumenta dramáticamente con INR > 4) las patologías asociadas (hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, etc.), la edad del paciente (mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años) o la asociación de determinados medicamentos (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos <sup>(5)</sup>

El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (hemorragia intracraneal) es mayor en ancianos, cuando existe historia de ACV o hemorragia gastrointestinal, FA, anemia o insuficiencia renal. No obstante, cuando aparece hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico se debe buscar otra causa subyacente <sup>(32,33)</sup>

Es importante destacar que el riesgo de sangrado es mayor durante los primeros meses de tratamiento (32). Otro efecto adverso importante es la necrosis cutánea, la cual suele aparecer entre el tercer y octavo día de comenzar con el tratamiento y se asocia con déficit de proteína C o S (más raramente). Además puede aparecer: alopecia, diarrea, náuseas, prurito, urticaria <sup>(5)</sup>.

## INTERACCIONES

Clásicamente se ha dado gran importancia a las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales con otros medicamentos bien por inducción e inhibición enzimática o por competición por la unión a proteínas plasmáticas o modificaciones de la flora intestinal <sup>(5)</sup>.

El enfoque de esta complicación ha variado con el tiempo hacia una actitud actual más sencilla y pragmática. Se pretende perder el miedo a prescribir un medicamento necesario, por la posibilidad de que interaccione con el anticoagulante (ciprofloxacino en osteomielitis por gran negativos), siempre que se conozca esta posibilidad, se comunique a hematología y se curse un control a los 2-3 días de comenzar con el tratamiento de manera que la pauta pueda ser ajustada (no olvidar repetir el proceso cuando se retire el nuevo medicamento). Paralelamente se recomienda conocer la existencia de fármacos considerados preferidos para su asociación con anticoagulantes orales y, equivalentes o intercambiables dentro de cada grupo terapéutico, lo que facilita evitar las posibles interacciones; diclofenac como dipirona y paracetamol como analgésicos menores, pantoprazol como antiulceroso, etc <sup>(7,23,28)</sup>

Los alimentos ricos vitamina K como verduras (grellos, espinacas, que se recomienda al paciente es que no modifique su dieta de forma importante (es decir, que no coma durante una semana sólo carne y a la siguiente verdura) pero sin proporcionarle listados de alimentos prohibidos. En caso de que el paciente aumente su ingesta de verduras o modifique su alimentación (dieta para perder peso) se recomienda que se comunique a hematología <sup>(7,22)</sup>

## LISTADO DE MEDICAMENTOS QUE INTERACCIONAN CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES <sup>(7)</sup>

### *Potencian anticoagulación*

Alcohol, amiodarona, esteroides anabólicos, cimetidina, clobibrato, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol, sulfinpirazona Paracetamol, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, disulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, tamoxifeno, tetraciclina, vacuna de la gripe. Cefamandol, cefazolina, gemfibrozilo, heparina, indometacina, Sulfisoxazol aspirina, disopiramida, fluorouracilo, ifosfamida, ketoprofeno, lovastatina, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, sulindaco, tolmetina, salicitalos tópicos <sup>(8,22)</sup>

### *Inhiben anticoagulación*

Barbitúricos, carbamazepina, clordiazepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, sucralfato, alimentos con alto contenido en vitamina K/nutrición enteral, Dicloxacilina Azatioprina, ciclosporina, etretinato, trazodona. <sup>(8,2224)</sup>

### **Heparina no fraccionada**

La heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos cuyo peso molecular varía entre 3000 y 30000 daltons <sup>(2)</sup>. Actúa potenciando a la enzima antitrombina III que luego inhibe a la trombina y al factor Xa, entre otros factores de la coagulación. Esta inactivación se realiza tras la formación de un complejo ternario en que la heparina, a través de un pentasacárido, se une a la antitrombina, y este complejo heparina-antitrombina se une finalmente a la trombina. <sup>(8,22,33)</sup>

La heparina no fraccionada es un mucopolisacárido heterogéneo, lo que le confiere un efecto anticoagulante y unas propiedades farmacocinéticas muy complejas. Se une de forma no específica a proteínas plasmáticas, macrófagos y células endoteliales, por lo que el efecto anticoagulante varía ampliamente entre pacientes y es difícil de predecir, ya que parte de la heparina queda inactivada. También puede unirse a osteoblastos y osteoclastos y producir osteoporosis, así como al factor 4 plaquetario e inducir trombocitopenia. <sup>(8,2236)</sup>

Además, en pacientes con procesos tromboembólicos, la cantidad de heparina que se une a las proteínas aumenta, por lo que se requieren a menudo dosis muy elevadas de heparina para obtener un efecto anticoagulante óptimo<sup>29</sup>.

### *Dosis*

La dosis habitual en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos es un bolo de 5.000 U seguido de una infusión de 1.000 U/h en pacientes que pesan > 80 kg y 800 U/h en pacientes con peso < 80 kg, durante al menos 48 h. La dosis de mantenimiento se ajusta según el aPTT, que debe estar entre 50 y 70 s. Se debe realizar controles de aPTT a las 4-6, 12 y 24 h<sup>30</sup>.

En pacientes en los que se realiza un intervencionismo coronario, el régimen habitual es 100 U/kg, con bolos adicionales ajustados al peso para mantener un ACT de 300 s. Si se utiliza concomitantemente un antagonista del receptor de la GP IIb/IIIa se debe reducir la dosis a 70 U/kg y mantener el ACT en 200 s. La heparina se suspende inmediatamente después del procedimiento. (8,22,36)

Se puede administrar por vía endovenosa o subcutánea. Durante el embarazo alcanza su máxima actividad a las dos horas y se monitoriza mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada (16,22). Por su peso molecular no posee paso placentario (15, 16,22) y no se han demostrado efectos adversos fetales (12, 16,22).

### *Efectos secundarios*

El principal efecto secundario es la hemorragia, cuyo riesgo aumenta con diferentes enfermedades, como la endocarditis bacteriana, la hemofilia y las enfermedades hepáticas, gastrointestinales y del tracto urinario. Se debe tener especial cuidado en el control de la heparina asociada con el tratamiento fibrinolítico por el riesgo aumentado de hemorragia cerebral. La heparina puede producir HIT; este diagnóstico se establece después de unos días de tratamiento con heparina y la reducción de más del 50% del recuento de plaquetas. Habitualmente, el cuadro cede al suspender la heparina y es un problema transitorio.



En ocasiones excepcionales se trata de un problema inmunitario en el que las inmunoglobulinas se unen a las plaquetas formando trombo, HIT tipo 2. Si se sospecha este problema, se debe retirar inmediatamente la heparina y se puede utilizar lepirudina como tratamiento de éste o un heparinoide<sup>31</sup>.

Al inicio del tratamiento puede aparecer trombocitopenia benigna la cual es transitoria y no se debe confundir con la trombocitopenia inducida por heparina, que ocurre en un 3% de las pacientes, mediada por IgG y que requiere del reemplazo de la heparina por otro anticoagulante, <sup>(16, 19, 20, 22,32)</sup>.

Puede aparecer osteoporosis inducida por heparina en la cual se observa disminución del hueso esponjoso debido al descenso de su formación y aumento de su reabsorción <sup>(6,16, 22,32)</sup>. Este efecto es dosis dependiente por secuestro de heparina por parte del tejido óseo y no reversible rápidamente <sup>(5, 15,18)</sup>.

El uso de heparina aumenta significativamente el riesgo de los eventos trombóticos, en particular durante el momento crítico del traslape de heparina al tratamiento anticoagulante. Por lo anterior algunos autores recomiendan el uso exclusivo de anticoagulantes orales durante el primer trimestre <sup>(6, 16, 22,27)</sup>.

### *Indicaciones*

La heparina está indicada en el tratamiento de todo el espectro de los síndromes coronarios agudos, asociada con la aspirina. También está indicada en el intervencionismo coronario y en los pacientes tratados con angioplastia primaria, con una recomendación clase I C<sup>9</sup>

## **Heparinas de bajo peso molecular**

Son derivadas de la despolimerización química o enzimática de preparados de heparina no fraccionada, obtenidos mediante la degradación enzimática o química de ésta, y tienen un tamaño heterogéneo con un peso molecular de 4000 a 6000 daltons (16,17,22).

La principal ventaja sobre la heparina no fraccionada estriba en su menor unión a proteínas, lo que les da un efecto anticoagulante más predecible; tienen también una vida media más larga y permite una administración cada 12 h. Se unen también a la antitrombina para ejercer su efecto anticoagulante y son mejores inhibidores del FX<sub>a</sub> que la heparina no fraccionada<sup>3</sup>

### *Dosis*

Los 2 productos más utilizados en cardiopatía isquémica son la dalteparina y la enoxaparina. La dosis de dalteparina es 120 U/12 h por vía subcutánea y la de enoxaparina es 1 mg/kg/12 h también por vía subcutánea. (8,22)

Debido a su efecto anticoagulante más estable, el tratamiento no se controla. Ambas deben ajustarse (reducir a mitad de dosis) en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada y coadministración con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Siempre se deben administrar asociadas con aspirina <sup>(10)</sup>

#### *Efectos secundarios*

Son muy similares a los de la heparina no fraccionada. No deben administrarse en pacientes que hayan tenido hemorragias severas previas, trombocitopenia inducida por heparina y en los que vayan a ser intervenidos con anestesia espinal <sup>(8, 22,31)</sup>

#### *Indicaciones*

Su uso está bien establecido en el tratamiento médico de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST con una recomendación de clase I A. <sup>(8,22,33,35)</sup>

Aunque en diversos estudios se han administrado heparinas de bajo peso molecular asociadas con fibrinolíticos con excelentes resultados, el exceso de hemorragia cerebral que se observó en el ASSENT-3 Plus<sup>33</sup> en pacientes mayores de 75 años hace que no se pueda recomendar de forma sistemática la administración conjunta con fibrinolíticos y que se deban evitar en pacientes de edad avanzada. De momento no hay ninguna recomendación para utilizar la heparina de bajo peso molecular en la angioplastia primaria <sup>(8,22)</sup>

En pacientes remitidos directamente para intervencionismo percutáneo, las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la utilización de heparina no fraccionada, a la espera de los resultados del estudio SYNERGY (todavía no publicado cuando se escribieron las guías). El estudio SYNERGY<sup>34</sup> demostró que en pacientes en los que se realiza un intervencionismo coronario no había diferencias en cuanto a eficacia entre la heparina no fraccionada y la enoxaparina, aunque los pacientes tratados con enoxaparina tuvieron un porcentaje superior de sangrados. <sup>(8,2236,39)</sup>

Además, los pacientes tratados inicialmente con heparina no fraccionada que recibieron más tarde heparina de bajo peso molecular (o viceversa) tuvieron la mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas<sup>12</sup>. Si un paciente ha recibido heparina de bajo peso molecular entre 8 y 12 h antes del cateterismo, se recomienda seguir con el mismo tratamiento y administrar una dosis de 0,3 mg de enoxaparina para asegurar un buen efecto anticoagulante; si el tratamiento se ha administrado < 8 h, no es necesario administrar ningún suplemento<sup>35</sup>.

Se administran por vía subcutánea. Alcanzan su nivel máximo a las 4 horas durante el embarazo con una vida media de 4 a 5 horas (2, 5, 6, 16, 32,35). Se monitorizan mediante la cuantificación de niveles de antifactor Xa, no atraviesa la placenta y no se asocian efectos adversos fetales (1, 2, 5, 6, 16, 22, 25,32). Tienen mayor actividad contra el factor Xa, y se unen menos a las proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, con lo que aumentan su biodisponibilidad, vida media y actividad anticoagulante.

Por su mayor vida media deben ser discontinuados 24 horas antes del parto electivo, para permitir la anestesia raquídea<sup>(19)</sup>

## **PROTESIS MECANICA**

Las válvulas cardiacas protésicas (fig 1) son elementos artificiales concebidos para reemplazar una válvula cardiaca humana, que constan de un orificio a través del cual fluye la sangre y de un mecanismo ocluser que cierra y abre el orificio. Existen 2 clases de válvulas cardiacas protésicas: Las biológicas que son tejidos valvulares finos, constituidas por valvas ocluseras flexibles de origen animal o humano y las mecánicas de la cual hablaremos en este estudio <sup>(5)</sup>

Las prótesis mecánicas son constituidas por ocluseros rígidos en cuya fabricación no se incluye el material biológico.

Denominadas en sus orígenes "artificiales". Se clasifican en ***jaula-bola, jaula-disco, disco lenticular simple, y disco lenticular bivalva*** <sup>(5,9)</sup>

Según la bibliografía la primera prótesis valvular documentada fue la válvula modelo ***jaula-bola*** desarrollada por Charles Hufnagel en el año 1947 <sup>(5)</sup>

Más tarde dentro del mismo diseño, la prótesis mitral marca de fábrica Starr-Edwards, fue implantada por primera vez en 1960, y debe su nombre a M.L. Edwards y A. Starr, sus diseñadores, la válvula estaba constituida por una jaula de material prototipo de plástico y una bola oclusora de goma de silicona (silastic) mantenida en su posición por el arnés plástico que se sujetaba a un anillo. En esta estructura la bola se desplaza libre y pasivamente desde el anillo, en su posición de cierre, hasta el extremo de la jaula en su posición de apertura, permitiendo el pasaje de sangre a su alrededor y entre ella y la jaula y la pared aórtica o ventricular, de acuerdo con su posición aórtica o mitral.

Actualmente está hecha con aleación de cromo y cobalto con la finalidad de ofrecer una mayor resistencia a todos los tipos de desgastes (temperaturas elevadas, corrosión, erosión, abrasión y oxidación) con lo cual se procuraba alcanzar mayor durabilidad, menos complicaciones y mejor hemodinámica. Hoy existe tanto para posición mitral como aórtica <sup>(5,9)</sup> La experiencia clínica ha sido excelente durante las tres últimas décadas o más y se ha constatado la existencia de prótesis con 30 años de implante y ningún signo de disfunción <sup>(5)</sup>.



La prótesis jaula-disco introducida a mediados de la década del 1960, el elemento móvil que participaba en el cierre y apertura era un disco que era de carbono pirolítico, sin embargo como no representaba una variante con ventajas significativas respecto del modelo jaula-bola poco a poco dejó de usarse <sup>(5,9)</sup>

La prótesis de disco lenticular simple tipo oscilante también llamada de monodisco o válvula de disco oscilante, la cual utiliza un disco circular montado sobre un pivote y unido a un anillo metálico que actúa como ocluidor, el disco es de grafito con una capa de carbón pirolítico, cubierto de acero inoxidable o titanio, esta estructura permite que el disco oscile a medida que pasa la sangre y que su sección transversal actúe como resistencia gradual y por ende disminuya la mayor resistencia potencial al flujo. El movimiento de apertura se haya limitado por unos topes de manera que el grado de inclinación no es mayor de 60° al 80°. Durante la apertura el orificio primario queda dividido en dos orificios (uno mayor y otro menor) por el disco y los topes <sup>(5,9)</sup>

La marca de fábrica es Bjork-Shiley modelo estándar, retirada del mercado de los Estados Unidos en 1988 por la frecuencia elevada de accidentes, debido a fallos súbitos del material por desprendimiento del disco hacia la aorta (ruptura del soporte del disco), aun cuando su rendimiento hidrodinámico y su durabilidad parecían adecuados <sup>(5)</sup>

Posteriormente se introdujeron otras marcas de *disco lenticular simple tipo oscilante*, como Lillehei-Kaster, la de Omni-Science y la de Medtronic-Hall. En la actualidad entre este tipo de válvulas se encuentran en uso Alcarbon, Omnicarbon, Monostrut y Medtronic-Hall <sup>(5,9,11)</sup>.

Si bien todos los modelos disponibles actualmente presentan un comportamiento hemodinámico similar, algunos autores han hallado un rendimiento superior en la prótesis de Medtronic-Hall, en algunos casos con resultados similares a los de la prótesis de dos discos, incluso en los modelos más pequeños. La válvula de Medtronic-Hall tiene un disco con un agujero central único. El disco es fijado, mantenido y dirigido por un puntal de la guía que resalta a través de este agujero, toda la pieza fabricada a máquina como unidad soporte-disco, sin soldadura ni suturas. Se utiliza en la clínica desde 1977 <sup>(5,9)</sup>

La prótesis de disco lenticular bivalvas o de dos discos, fue introducida por St. Jude Medical en 1977 en esta 2 valvas semicirculares están conectados con la cubierta del orificio por un mecanismo de bisagra tipo mariposa. Las hojas pivotean durante la apertura, creando 3 áreas del flujo, 1 central y 2 periféricos. El anillo es metálico y las dos valvas o discos son de carbono grafito, impregnados de tungsteno recubiertos por carbono pirolítico, lo que disminuye su capacidad trombogénica. Como los discos no poseen sutura las posibilidades de fractura son menores .El ángulo de apertura es de 85 grados, lo que permite que adquiera una posición casi paralela al flujo sanguíneo, con la delimitación de dos orificios mayores y un orificio menor. Gracias a las características del diseño de estas válvulas es posible obtener la mejor hemodinámica lograda en prótesis mecánica.

Cada prótesis pueda tener una mayor o menor incidencia de tromboembolia son muchos y se relacionan con el tipo de diseño, hay mecanismos comunes a todas ellas, como por ejemplo las turbulencias en el flujo, la ectasia sanguínea o los propios materiales protésicos que en alguna medida actúan como superficie trombogénicas.

El embolismo sistémico sigue siendo una complicación grave en pacientes después de una sustitución valvular cardíaca. En ausencia de tratamiento antitrombótico, la embolia sistémica y la apoplejía ocurren entre el 5 al 50 % de los pacientes, según el tipo de sustitución valvular y la presencia de enfermedades concomitantes<sup>(1-13)</sup>. Con la utilización de los anticoagulantes, la frecuencia de embolismo sistémico ha disminuido hasta ser del 1 al 3 % por año<sup>(4-16)</sup>. Sin embargo, el tratamiento antitrombótico conlleva un riesgo importante de hemorragia, que está relacionado con el nivel de anticoagulación que se emplee<sup>(17,18)</sup>. Basado en estudios de tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo en enfermedades trombo-embólicas, se demostró que un régimen menos intenso [con una razón normalizada internacional (INR) de 2,0 a 3,0] es más seguro y tan eficaz que el tratamiento anticoagulante estándar (INR de 3,0 a 4,5).<sup>(9,12)</sup>

A pesar de la mejoría en el diseño de las prótesis y que se usan materiales menos trombogénicos en su producción, los episodios tromboembólicos siguen siendo una complicación muy grave, aunque poco frecuente, de los pacientes con prótesis valvular cardíaca<sup>(12)</sup>

El riesgo de embolismo sistémico después del recambio valvular por una prótesis depende de 3 factores: a) la localización: mayor para la posición mitral que la aórtica; b) el tiempo transcurrido después de la sustitución: mayor la incidencia durante los 3 primeros meses, y c) los factores de riesgo asociados: fibrilación auricular (FA), disfunción ventricular izquierda (FE < 30 %), tromboembolismo previo, tamaño de la aurícula izquierda ( $\geq 55$  mm), y trombofilia.<sup>(16)</sup>

La mayoría de las prótesis valvulares mecánicas tienen una duración de 20 a 30 años<sup>(9,12)</sup>

La edad del paciente constituye el factor determinante más importante en la elección del tipo de prótesis a implantar.

Todos los tipos de válvulas protésicas cardíacas pueden presentar problemas en algún momento de su historia evolutiva<sup>(9,13)</sup>

Las complicaciones que aparecen en el periodo postoperatorio inmediato están, generalmente, relacionadas con la técnica quirúrgica; mientras que las que aparecen después de esta fase se relacionan, directamente, con el tratamiento anticoagulante, o también con la disfunción inherente a la propia prótesis (desgaste de materiales). Las disfunciones pueden tener su origen en las alteraciones peri o intraprótesis que pueden producirse por mecanismos múltiples y que terminan por originar estenosis, insuficiencia (regurgitación), o ambas. Estas alteraciones desencadenan un cuadro clínico, cuya severidad estará en relación con la sobrecarga hemodinámica secundaria de tipo agudo, subagudo o crónico <sup>(5, 9, 12,13)</sup>

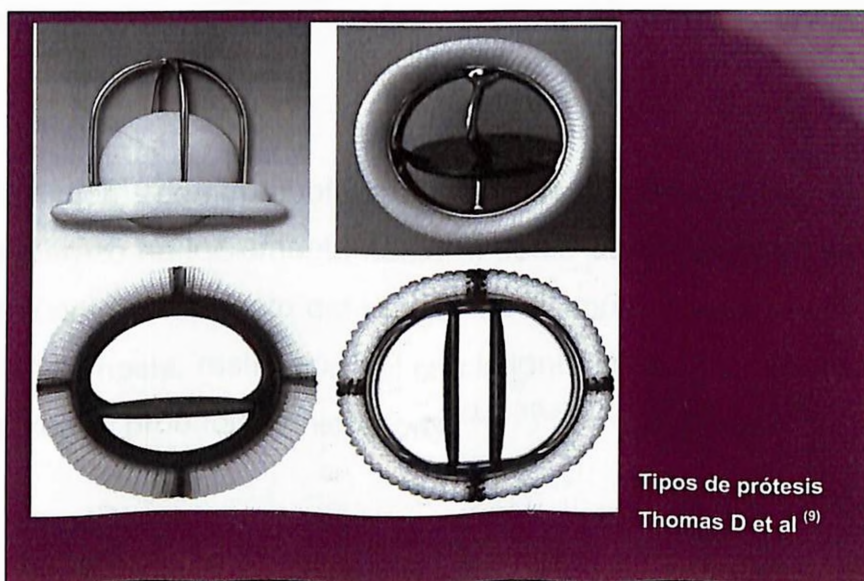


FIG 1

## **EMBARAZO, ANTICOAGULANTES Y PROTESIS MECANICA**

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad en el que todos los componentes de la coagulación están alterados de tal forma que el efecto procoagulante es predominante. Se puede incrementar hasta en cinco veces el riesgo de eventos tromboembólicos, durante el puerperio este riesgo se eleva a 11 veces y es mayor tras cesárea. <sup>(22,28,29,30)</sup>

Los cambios de la coagulación comienzan en el momento de la concepción y terminan en la 8va semanas del postparto <sup>(2, 6,16)</sup>

En mujeres con trombofilia, el riesgo de trombosis durante el embarazo se incrementa hasta el doble de un embarazo normal, así como el aumento del riesgo de desprendimiento placentario, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal in útero y probablemente aborto <sup>(2, 6, 16,32).</sup>

La terapia anticoagulante se indica durante el embarazo para la prevención y tratamiento del embolismo sistémico en pacientes portadoras de válvulas cardíacas mecánicas y valvulopatías con fibrilación auricular. Habitualmente también, para la prevención de complicaciones durante el embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y otras trombofilias que han presentado complicaciones con anterioridad (2,6, 16, 34, 35, 38,39).

La tasa de aborto espontáneo es del 20% en todos los regímenes de anticoagulación (12,22)

Cuando la implantación de una válvula protésica es inevitable en una mujer que desee volver a quedar embarazada en el futuro, la selección de la válvula es problemática (15,17,19,29)

Las válvulas bioprotésicas tienen un buen rendimiento hemodinámico y son mucho menos trombogénicas. Sin embargo, su uso en mujeres jóvenes se asocia a un alto riesgo de deterioro estructural de la válvula, que ocurre en un 50% de las mujeres menores de 30 años a los 10 años de la implantación (15, 17,19)



Las válvulas mecánicas tienen un rendimiento hemodinámico y una durabilidad a largo plazo excelentes, pero la necesidad de anticoagulación aumenta la mortalidad y la morbilidad fetal y materna (18, 19,22,27)

Hemodinámicamente, las mujeres con válvulas mecánicas con buen funcionamiento toleran bien el embarazo. No obstante, la necesidad de anticoagulación despierta inquietudes específicas debido a un mayor riesgo de trombosis valvular, complicaciones hemorrágicas y complicaciones para el hijo (12, 19, 23,28)

Las pacientes portadoras de prótesis mecánicas encuentran en riesgo particularmente alto durante el embarazo, y la actitud terapéutica debe sopesar los riesgos y beneficios del uso de anticoagulantes orales respecto a la heparina. (22, 28,29)

Idealmente, las mujeres en edad reproductiva con valvulopatías que requieren cirugía cardíaca deberían recibir una prótesis biológica si contemplan la posibilidad de gestar. Una prótesis mecánica, con cualquier régimen anticoagulante, confiere un riesgo materno en el embarazo como mínimo moderado, con una incidencia de mortalidad entre el 1 y el 4%, principalmente por el riesgo incrementado de trombosis. Además, una prótesis mecánica, con cualquier régimen anticoagulante, es un factor de riesgo para el feto. La anticoagulación efectiva es esencial en las pacientes portadoras de prótesis mecánica y constituye un problema importante en las gestantes, ya que tanto la anticoagulación oral como las heparinas están asociadas a complicaciones maternas y fetales <sup>(17, 22, 24,25)</sup>

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 trombosis protésica durante el embarazo se ha descrito incluso con prótesis de última generación en posición aórtica (22,25,27)

Se recomienda la trombolisis como tratamiento de primera elección (28,30).

La heparina puede ser utilizada como primera instancia en pacientes con trombosis no obstructiva.

En una revisión amplia, el riesgo de trombosis fue del 3,9% con anticoagulantes orales durante el embarazo, el 9,2% cuando se utilizó heparina no fraccionada en el primer trimestre y anticoagulantes orales en el segundo y el tercer trimestre y del 33% con heparina no fraccionada durante todo el embarazo (17, 20, 22,36)

Las distintas alternativas de anticoagulación durante el embarazo ofrecen ciertas ventajas y desventajas respecto de las otras, siendo lo más significativo, que la heparina ofrece protección al feto, pero aumenta el riesgo materno, mientras que los anticoagulantes orales protegen a la madre pero agravan el riesgo fetal (2, 25, 26, 29, 22, 27,32).

Por todo lo anterior se ha determinado que no existe todavía ningún tratamiento óptimo en las embarazadas con prótesis mecánica (14, 16, 19, 27, 29, 30, 35,39). Y existe controversia acerca de cuál es tratamiento adecuado para estas pacientes.

Con este estudio queremos identificar el riesgo materno fetal en embarazadas con válvula protésica mecánica tratada con anticoagulación

## **CAPITULO III. DISEÑO METODOLOGICO**

## **Tipo de investigación**

Se realizó un estudio descriptivo observacional según el análisis y el alcance de los resultados, determinando presencia, frecuencia situación de las variables y las características más importantes del problema.

Prospectivo según el tiempo en que han ocurrido los hechos

De corte transversal, según el período y la secuencia de la investigación, estudia las variables simultáneamente, en un momento determinado.

## **Método de investigación**

Es de tipo analítico, ya que se han estudiado cada una de las variables de forma individual

## **Tiempo de realización**

Enero 2001-enero 2002

## **Fuentes y técnicas para la recolección de la información**

La información es de tipo primaria directamente de las pacientes embarazadas portadoras de prótesis mecánica cardíaca

Para la recolección de la información se utilizó un formulario para la estandarización de la misma, conteniendo las variables operacionalizadas para el estudio, permitiendo obtener la información necesaria para alcanzar los objetivos, incluyendo datos generales y específicos sobre la prótesis mecánica cardíaca y la anticoagulación así como también los hallazgos clínicos fetales y las complicaciones clínicas con los distintos regímenes de anticoagulación (ver anexo 1).

## **Universo y población de estudio**

El universo de estudio fueron 20 pacientes embarazadas portadoras de prótesis mecánica cardíaca en el período comprendido de enero 2001 a enero 2002 en el Hospital Salvador B. Gautier-IDSS y el Hospital de la mujer.

## **Métodos e instrumentos de recolección de la información**

La información es de tipo primario ya que se obtuvo directamente de la paciente

## **Criterios de selección de la muestra**

### **Criterios de inclusión**

Mujeres embarazadas con prótesis mecánica cardíaca que asistieron a los centros señalados.

### **Criterio de exclusión**

Cualquier otra condición de ingreso que no fuera embarazadas con prótesis mecánica cardíaca, así como todas las pacientes con datos de disfunción protésica previa.



### **Control de calidad de datos**

Ante el posible sesgo de información se realizó una evaluación general previa de la paciente para evaluar el estado de las prótesis cardíacas y el estado general de las pacientes.

### **Procesamiento y análisis de la información**

Los datos fueron introducidos, procesados y analizados en el software, EPI-INFO versión 6.0. Se realizó análisis invariado y bi-variado, a las variables categóricas se les calculó proporciones.

Los resultados finales se presentaron en cuadros y gráficos, elaborados en Microsoft Excel y Microsoft Word, para Windows XP, Service Pack 2.

### **Consideraciones éticas**

Se solicitó por escrito a la Dirección del Hospital Salvador B. Gautier y el Hospital de la mujer la autorización para realizar este estudio.

**CAPITULO IV.  
PRESENTACION DE LOS  
INSTRUMENTOS**

## RESULTADOS

En esta investigación en la que se han estudiado 20 pacientes embarazadas portadoras de prótesis mecánicas en el Hospital Salvador B Gautier (HSBG-IDSS) y en el Hospital de la mujer (HMSS) desde enero de 2001 hasta enero 2002 los resultados son los siguientes:

Las pacientes estudiadas correspondieron a las edades entre 19-39 años (fig. 2), 9 mujeres eran primigesta, 11 tenían más de un embarazo, con un intervalo entre 2 y 4 años entre embarazos.

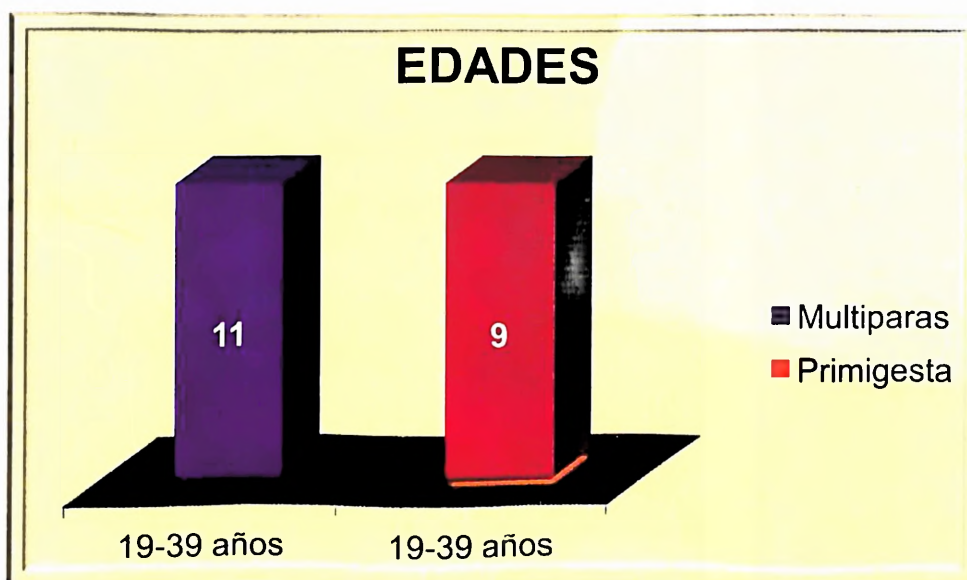


FIG 2

Se utilizó la prótesis que correspondía a la que estaba en uso en el momento de la intervención quirúrgica en cada caso.

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 momento.

La colocación más frecuente fue la mitral con un 50% seguida de la aorta con un 25% y 5 pacientes, que equiv

La mayoría de las válvulas fueron de jaula/bola con un 55%, seguidas de disco móvil sencillo 20% y bicúspide 25% (tabla 2).

<b>Tipo y distribución de prótesis valvulares</b>		
<b>Característica</b>	<b>No. de mujeres</b>	
<b>Tipo de Prótesis</b>		
Jaula/bola	11	55%
Mitral	7	
Aórtica	4	
Disco móvil sencillo	4	20%
Mitral	2	
Aortica	2	
Bicúspide	5	25%
Mitral	3	
Aórtica	2	
<b>Total</b>	<b>20</b>	
<b>Posición de las Válvulas</b>		
Mitral	10	50%
Aórtica	5	25%
Más de una prótesis	5	25%
<b>Total</b>	<b>20</b>	

**TABLA 2**

Todas las pacientes estaban recibiendo warfarina al momento del embarazo

En 15 pacientes (75%) se sustituyó el anticoagulante oral cuando la paciente confirmaba que estaba embarazada por heparina no fraccionada (12,500 ud cada 12 h, subcutánea) ajustando la dosis a la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina (fig. 3), dos veces el control, 4 horas después de la administración; de éstas 3 pacientes (20%) recibieron heparina no fraccionada por 6 semanas, 2 pacientes (13%) por 2 semanas y 10 pacientes (67%) recibieron la heparina hasta el final del primer trimestre cuando se iniciaron los anticoagulantes orales (fig. 4).

El resto de las pacientes (5) igual a 25% no se discontinuó el anticoagulante oral porque el embarazo fue confirmado muy tarde.

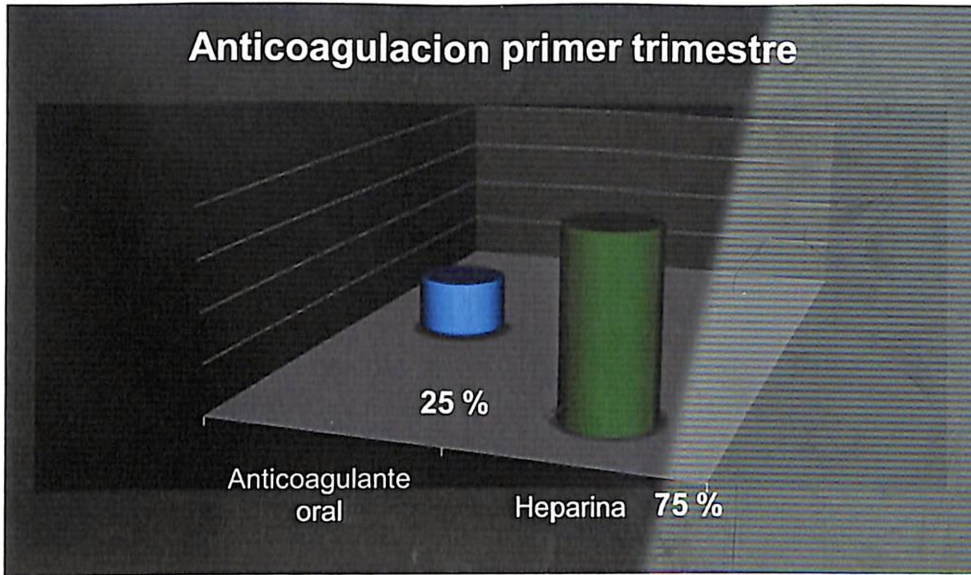


FIG 3

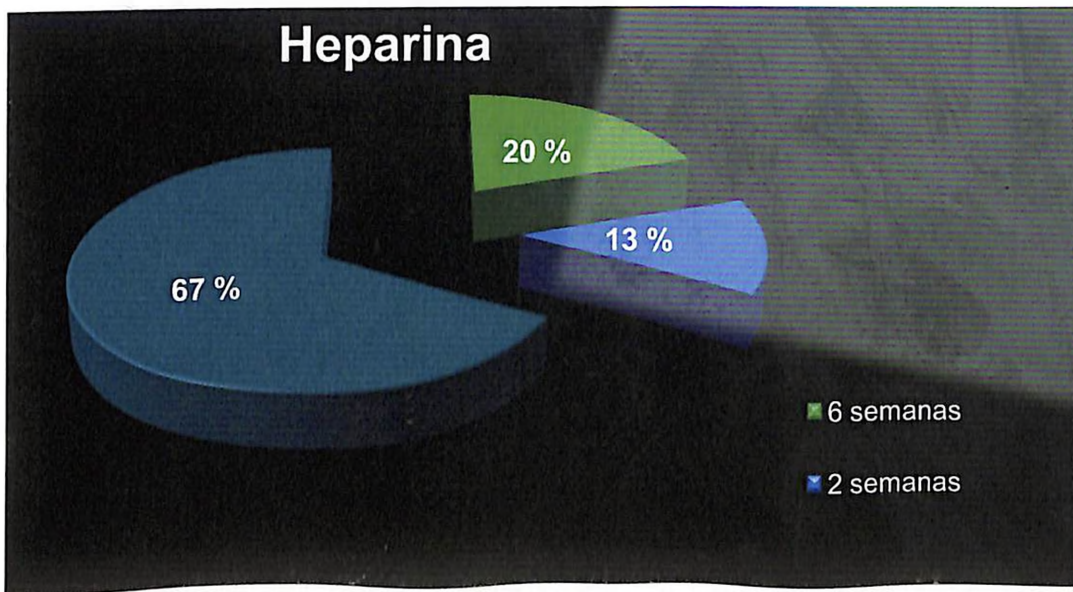


FIG 4

Se realizó un control estricto TTPa hasta alcanzar un nivel estable TTPa. Monitorizándose semanalmente y 4-6 h después de comenzar la primera dosis, manteniéndolo con una prolongación  $\geq 2$  del control.

Se realizó control estrecho del INR, el cual fue determinado cada 3 semanas, manteniéndolo entre 2.5-3.5 del control.

A todas las pacientes se les realizó cesárea cuando esta se planeaba, dos semanas antes, se sustituía la warfarina por heparina no fraccionada y se administraba la última dosis de heparina 12 horas antes del procedimiento.

Los tromboembolismos se definieron como déficit neurológico transitorio o permanente, considerándose mayor si eran permanentes y menor si eran transitorios.

Hubo un caso (7%) de embolia cerebral transitoria mientras las madres recibían heparina de bajo peso molecular.



Una paciente (7) falleció por trombosis masiva de una prótesis mitral de Jaula/bola mientras era tratada con dosis ajustada de heparina de bajo peso molecular de acuerdo al TPTa durante el primer trimestre; la paciente había suspendido la medicación sin prescripción médica (fig. 5)

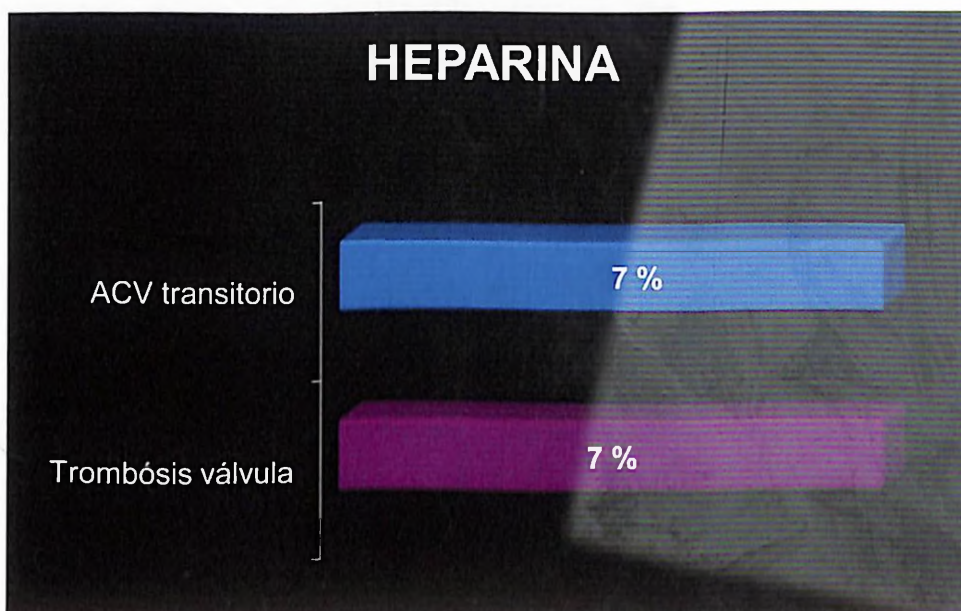


FIG 5

El sangrado se consideró importante cuando fue fatal o necesitó transfusión.

No Hubo eventos de sangrado.

La gran mayoría de embarazadas portadoras de válvulas protésicas mecánicas bajo estricta vigilancia y tratamiento médico adecuado, pudieron tolerar con normalidad la sobrecarga hemodinámica del embarazo.

De la totalidad de los pacientes 2 de 20 (10%) presentaron insuficiencia cardíaca y respondieron de manera adecuada al tratamiento y pudieron llevar su embarazo a término (fig. 6)

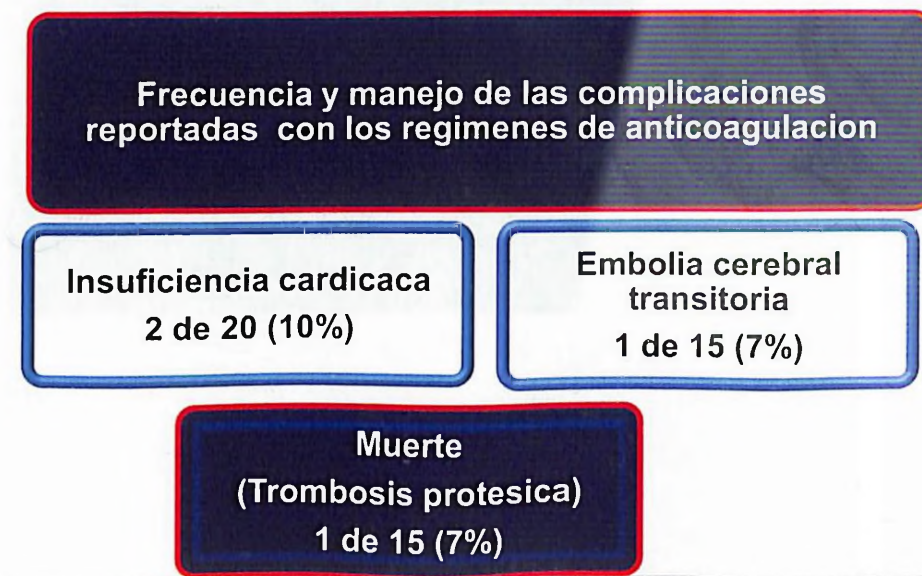


FIG 6

De las mujeres que se le sustituyo el anticoagulante oral por heparina no fraccionada resulto 13 de 14 (93%) nacidos vivos y de las que continuaron con el anticoagulante oral 4 de 5 (80%) nacidos vivos (fig. 7)

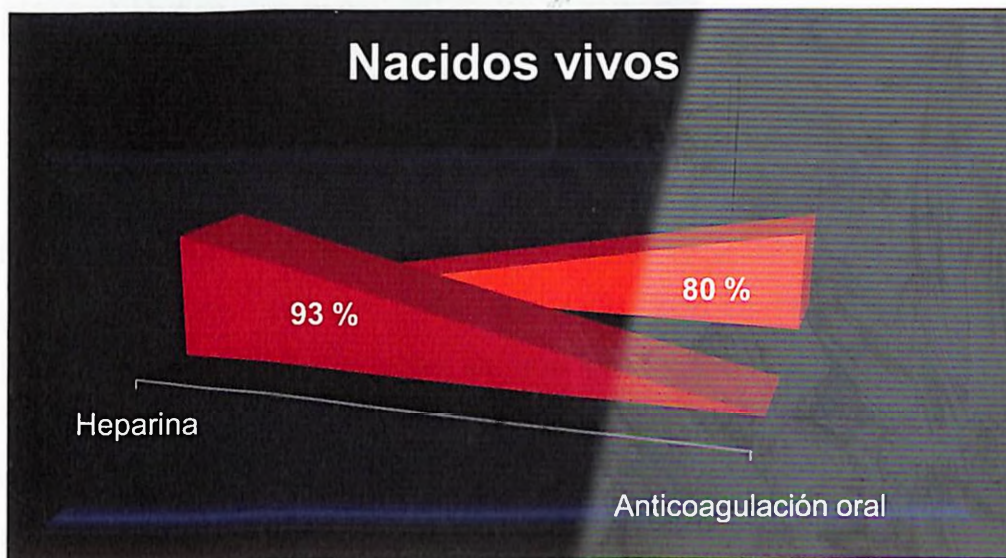
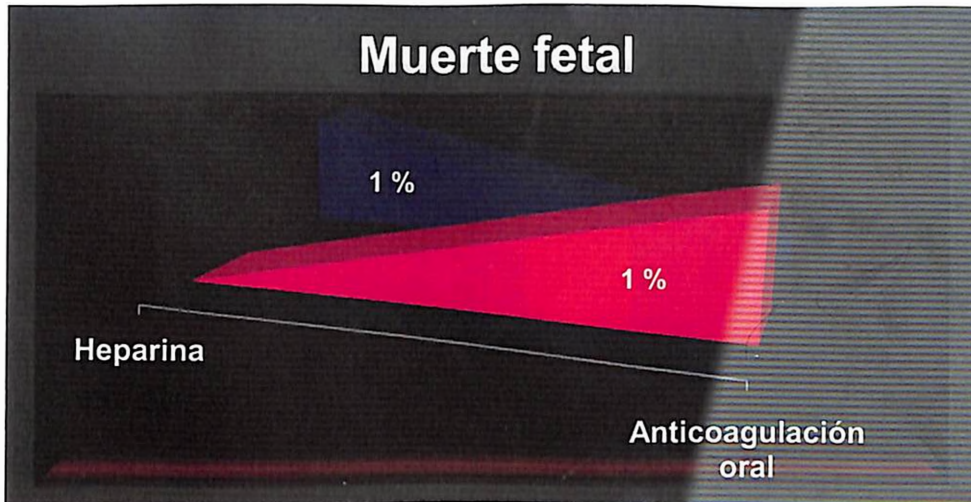


FIG 7



FIG

La muerte fetal en el primer trimestre fue similar en las en las pacientes que usaron anticoagulación con heparina no fraccionada 1 de 14 (7%) que los que usaron anticoagulante oral 1 de 5(20 %), fue ausente en el segundo y tercer trimestre (fig. 8)

No hubo casos de embriopatía en las 14 pacientes que habían sido tratadas con heparina durante el primer trimestre. Pero se observó una mayor frecuencia de embriopatía cumarínica 3 de 4 (75%), manifestándose con hidrocefalia en paciente que requirió una dosis diaria de warfarina de más de 5 mg, por lo que se sugiere que el riesgo de embriopatía cumarínica y muerte fetal durante el embarazo puede ser menor en las pacientes con prótesis mecánicas que se utiliza una dosis de warfarina de 5 mg o menos para mantener una anticoagulación adecuada (fig. 9)

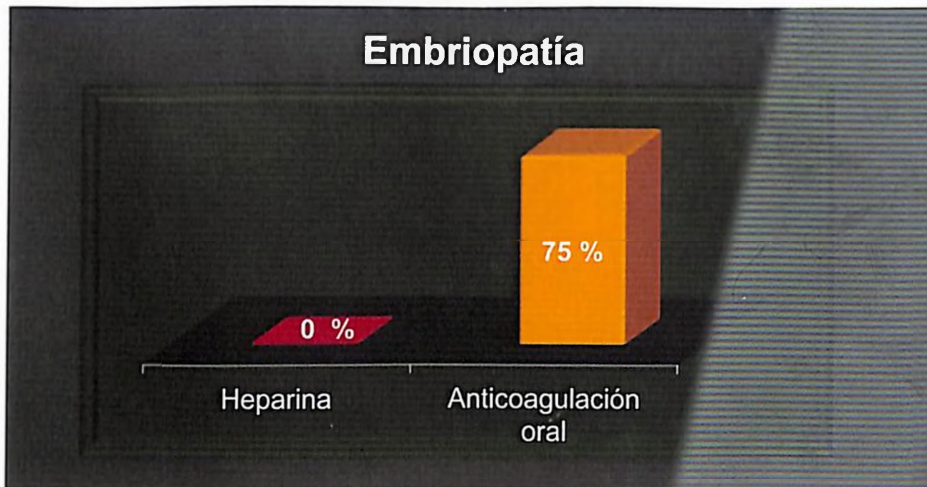


FIG 9

No hubo muerte neonatal en ninguno de los dos grupos. 8 de 17 (47 %) de los neonatos fue de bajo peso con un apgar entre 6-7, siendo de 4 (29 %) en los pacientes que usaban heparina y 4 (20%) en los que usaban anticoagulación oral (fig. 10)

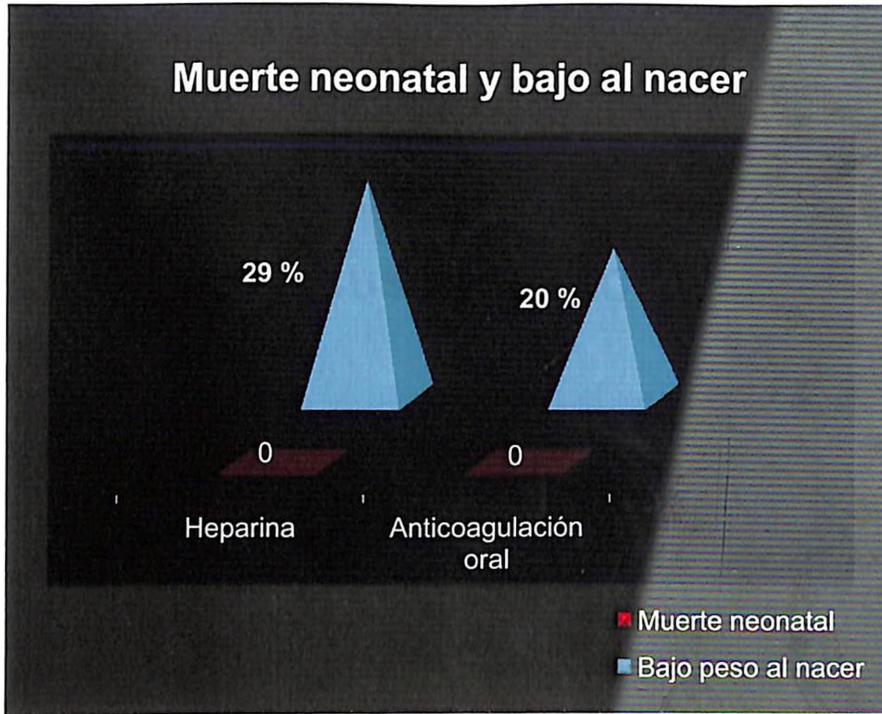


FIG 10

## **CAPITULO V. ANALISIS, INTERPRETACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

## **ANALISIS, INTERPRETACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

El manejo de la anticoagulación durante el embarazo es controversial y no existe un régimen terapéutico ideal. Las pacientes embarazadas con válvulas protésicas tienen un alto riesgo de eventos tromboembólicos y el embarazo por si solo es trombogénico debido al estado hipercoagulabilidad fisiológica que conlleva <sup>(22,32)</sup>

Existe convenio generalizado de que 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 <sup>(20,22)</sup>

La selección de prótesis es difícil porque el embarazo en estas mujeres representa serios problemas que dependen del tipo de prótesis empleada a pesar de que las válvulas modernas producen menores complicaciones tromboembólicas <sup>(21, 22,32)</sup>



Hay consenso general que la anticoagulación oral debe ser discontinuada en el primer trimestre para evitar la embriopatía cumarínica y sustituirla por heparina no fraccionada pero no se ha llegado a un acuerdo con la dosis que debe ser administrada (22,24,26)

Se ha demostrado que bajas dosis de heparina es insuficiente para prevenir los eventos tromboembólicos. Wang et al<sup>43</sup> y Thomas et al<sup>14</sup> encontraron que este régimen no era eficaz para prevenir los fenómenos tromboembólicos en sus pacientes. Nuestra incidencia de complicaciones tromboembólicas con baja dosis de heparina fue menor a la reportada por Lee et al<sup>37</sup>, Chen et al<sup>35</sup> y Chan et al<sup>2</sup> (2 episodios en 20 pacientes) y mayor que en los pacientes que usaron anticoagulación oral o heparina ajustada <sup>32,24,3</sup>

En nuestro estudio durante este régimen, una paciente falleció por trombosis masiva de una prótesis mitral de Jaula/bola. Se han comunicado varios casos de trombosis de válvulas mecánicas en pacientes embarazadas mientras recibían tratamiento anticoagulante con heparina<sup>12, 14, 16, 17, 31, 36,42.</sup>

Sbarouni y Oakley<sup>11</sup> informaron el resultado de una encuesta retrospectiva mediante cuestionario, realizada por la Sociedad Europea de Cardiología en varios Centros Cardiológicos de 13 casos de trombosis de una válvula protésica y 8 episodios embólicos mayores en 151 embarazos observados en mujeres con válvulas mecánicas tratadas con heparina no fraccionada ajustada aplicada por vía subcutánea<sup>32,38,39</sup>

En el estudio de Sadler et al<sup>12</sup> y Chan et al<sup>2</sup> la frecuencia de accidentes trombóticos en mujeres que recibieron durante todo el embarazo heparina subcutánea ajustada por TPTa fue muy alta (29 y 33%)<sup>26,37, 40</sup>

Nuestros resultados, así como los de otros investigadores<sup>1</sup> confirman que el uso de heparina no fraccionada no es seguro cuando el nivel de anticoagulación no se ha establecido<sup>32, 35,41</sup>

Se ha propuesto utilizar la heparina a altas dosis y a intervalos más cortos pero esto se ha asociado a morbilidad materna<sup>7</sup> y no se dispone de datos para determinar si podría reducir la frecuencia de complicaciones tromboticas durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas (tabla 3)

La heparina de bajo peso molecular tiene una vida media plasmática más prolongada, una mayor biodisponibilidad y el efecto anticoagulante es más confiable. Se ha 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 cruza la barrera placentaria con una incidencia menor de osteoporosis, trombocitopenia y complicaciones hemorrágicas<sup>37,39, 41</sup>

Existe un gran interés en el uso de heparina de bajo peso molecular durante el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas pero la información es todavía escasa y polémica, ya que no se dispone de estudios aleatorizados adecuados que comparen los diferentes regímenes y por lo tanto su uso no está aprobado y no se recomienda en estas pacientes<sup>29,31,38</sup>

Entre las cuestiones sin resolver se encuentran los valores óptimos de anti-Xa, debido a que durante el embarazo hay un aumento marcado en los requerimientos de las dosis para mantener en valores terapéuticos la concentración de anti-Xa causado por el volumen creciente de distribución y por el aumento del aclaramiento renal. Se deben monitorizar de cerca y mantener los valores entre 0,8 y 1,2 U/ml, determinados 4-6 h después de la aplicación y un control semanal de los picos de anti-Xa debido a la necesidad de aumentar las dosis de heparina de bajo peso molecular durante el embarazo pero no se disponen de datos que demuestren que una intensidad terapéutica estable y constante de la anticoagulación evite trombosis valvular y hemorragias <sup>19, 27,32</sup>

Recientemente varias investigaciones han reportado una alta mortalidad entre las pacientes anticoaguladas con heparina de bajo peso molecular, requiriendo control mediante el factor Xa activado para asegurar una correcta anticoagulación <sup>22,26,33</sup>

Las complicaciones tromboembólicas en el embarazo se previenen adecuadamente con anticoagulación oral <sup>5, 11,18.</sup>

En nuestro estudio se uso warfarina en 5 pacientes desde el inicio hasta la trigésima octava semana del embarazo o dos semanas antes de la cesárea.

Accidentes tromboembólicos en el embarazo en pacientes con prótesis mecánicas						
	Cumarínicos			Heparina		
	n	T. P	EP	n	T. P	EP
INC <sup>44</sup>	176	0	3 (1,7%)	97	5 (5,2%)	2 (2,1%)
Larrea et al <sup>36</sup>	26	0	0	21	3 (14,3%)	1 (4,8%)
Hanania et al <sup>16</sup>	27	3 (11,1%)	0	57	6 (10,5%)	6 (10,5%)
Sbarouni et al <sup>11</sup>	50	2 (4%)	3 (6%)	100	13 (13%)	5 (5%)
Sadler et al <sup>12</sup>	33	0	0	14	2 (14,3%)	3 (21,4%)
Meschengieser et al <sup>42</sup>	61	0	2 (3,3%)	31	0	4 (12,9%)
Sareli et al <sup>5</sup>	50	0	0	-	-	-
Born et al <sup>6</sup>	40	3 (7,5%)*	1 (2,5%)	-	-	-
Lee et al <sup>23</sup>	47	2 (4,3%)*	1 (2,1%)	-	-	-
Vitale et al <sup>24</sup>	58	2 (3,4%)	0	-	-	-

EP (trombosis protésica), EP (embolia periférica)

TABLA 3

Salazar et al <sup>31</sup>

No hubo trombosis protésica ni eventos tromboticos de cualquier índole mientras las pacientes eran tratadas con anticoagulante oral. Del mismo modo, no hubo fenómenos tromboembólicos en 20 pacientes tratadas con cumarínicos durante toda la gestación por Cotrufo et al<sup>22</sup>, ni en las 43 mujeres tratadas del mismo modo por Lecuru et al<sup>18</sup> ni en las 33 pacientes con prótesis mitrales estudiadas por Sadler et al<sup>12</sup>. Así como tampoco Sareli et al<sup>5</sup> ni Born et al<sup>6</sup>. De la misma manera, dos de las 3 pacientes de Lee et al<sup>23</sup> 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 al<sup>24</sup> tratadas con cumarínicos durante todo el embarazo tuvieron trombosis de una prótesis mecánica de disco en el segundo trimestre (tab.4)

Todos los regímenes de anticoagulación conllevan un mayor riesgo tanto obstétrico como para el hijo produciendo abortos y complicaciones hemorrágicas, incluso hemorragia retroplacentaria que conduce a parto prematuro y muerte fetal.<sup>4</sup>,

Sin embargo, la comparación entre los estudios se ha visto obstaculizada por las diferencias en las conclusiones.

Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta y su uso en el primer trimestre puede dar lugar a embriopatía<sup>1, 4,21</sup> pero se sabe que el riesgo de embriopatía es proporcional a la dosis administrada, de manera que en las gestantes en que la dosis requerida es inferior a 5 mg, el riesgo de embriopatía es bajo.

Hall et al<sup>4</sup> revisaron casos publicados hasta 1978, en los que se había administrado agentes 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<sup>21, 27, 30,31</sup>

El tratamiento con derivados cumarínicos durante el embarazo induce una frecuencia elevada de aborto espontáneo de aproximadamente 24,3%<sup>2</sup>. En nuestra investigación, la frecuencia de aborto espontáneo durante el segundo trimestre en mujeres tratadas con cumarínicos fue 1 de 8 (13%)

Algunos estudios indican que pueden ocurrir anormalidades del sistema nervioso central en los niños nacidos de madres tratadas con cumarínicos durante cualquier trimestres <sup>4,8</sup>

En la revisión de Hall et al <sup>4,10</sup> en los niños expuestos a 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 calloso, 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 no se presentaron tampoco se observaron en los estudios de Chen et al<sup>39</sup> y Chong et al<sup>35</sup>.



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 mecánicas<sup>7, 8,13</sup>.

La heparina tiene un alto peso molecular y no cruza la barrera placentaria. Algunos investigadores administran la heparina durante todo el embarazo<sup>7, 8, 12,35</sup> mientras que otros indican su uso en el primer trimestre y las últimas 2 semanas de la gestación<sup>7, 8, 13,42</sup>

En nuestro estudio, la incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre en pacientes tratadas con heparina fue similar a las tratadas con anticoagulación.

Tabla 5.

<b>Complicaciones fetales del uso de cumarínicos durante el embarazo en pacientes con prótesis valvulares mecánicas</b>				
	<b>Embarazos</b>	<b>Abortos</b>	<b>Mortinatos</b>	<b>Embriopatía</b>
<b>INC <sup>44</sup></b>	<b>176</b>	<b>47 (26,7%)</b>	<b>9 (5,1%)</b>	<b>3/73 (4,1%)*</b>
<b>Larrea et al <sup>351</sup></b>	<b>26</b>	<b>9 (34,6%)</b>	<b>0</b>	<b>2/17 (11,8%)</b>
<b>Sareli et al <sup>5</sup></b>	<b>50</b>	<b>9 (18%)</b>	<b>7 (14%)</b>	<b>2/34 (5,9%)</b>
<b>Sadler et al <sup>16</sup></b>	<b>27</b>	<b>15 (56%)</b>	<b>4 (15%)</b>	<b>0/27</b>
<b>Meschengieser et al <sup>42</sup></b>	<b>61</b>	<b>6 (10%)</b>	<b>9 (15%)</b>	<b>0/46</b>
<b>Vitale et al <sup>12 w/d 2 5 mg<sup>24</sup></sup></b>	<b>33</b>	<b>4 (12,1%)</b>	<b>0</b>	<b>0/28</b>
<b>Born et al <sup>6</sup></b>	<b>40</b>	<b>7 (17,5%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>	<b>3/30 (10%)</b>

EP (trombosis protésica), EP (embolia periférica)

TABLA 4

Salazar et al <sup>31</sup>

La sustitución de los ACO por HNF en las semanas 6-12 disminuye considerablemente el riesgo de embriopatía. Hay menor riesgo de anomalías del sistema nervioso central con los ACO solo fuera del primer trimestre<sup>7, 8, 13, 31, 35, 40,42</sup>

En nuestro estudio a todas las mujeres se le realizó cesárea. Y se suspendió el anticoagulante oral a las 38 semanas o dos semanas antes del parto y se le administro heparina no. (tab. 5.) fraccionada. Según algunos estudios<sup>1, 5, 6, 22,24</sup> 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 el efecto del anticoagulante oral debido a la inmadurez relativa del sistema de coagulación del feto (8,29,31)

## CONCLUSIONES

No hay un método ideal de anticoagulación en pacientes embarazadas con prótesis mecánica.

El riesgo de tromboembolia permanece alto aun con las prótesis de nueva generación.

Los cumarínicos proporcionan protección adecuada contra los eventos tromboembólicos durante el embarazo y deben ser usadas en pacientes con prótesis mecánica hasta la trigésima octava semana de la gestación.

Según la evidencia actual, los anticoagulantes orales son el régimen más efectivo para evitar la trombosis valvular; por lo tanto, es el régimen mas seguro para ella, y los riesgos para la madre también ponen en peligro al bebe.

El uso de heparina no fraccionada 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 en algunos estudios incluyendo el nuestro no alcanzo significancia estadística<sup>31, 42</sup>.

La heparina de bajo peso molecular durante el embarazo no está aprobada, ya que no se dispone de estudios aleatorizados adecuados que comparen los diferentes regímenes y en los estudios realizados se ha observado una mayor incidencia de los eventos tromboembólicas.

Independientemente del régimen utilizado, se debe monitorizar muy cuidadosamente el efecto de los anticoagulantes.

En conclusión 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 e informar a las pacientes acerca de los riesgos de los tratamientos a emplear analizando en profundidad las ventajas y las desventajas de los diferentes regímenes de anticoagulación.

## RECOMENDACIONES

De todo lo anterior merece la pena destacar que:

Antes de decidir colocar una prótesis a una paciente joven en edad fértil es más adecuado colocar una prótesis biológica.

Antes de iniciar cualquier régimen de anticoagulación se debe hablar ampliamente con la paciente y su pareja sobre este tratamiento para que puedan elegir la mejor alternativa para el mismo, ya que no existe todavía ningún tratamiento óptimo en las embarazadas con prótesis mecánica.

Los expertos europeos recomiendan el uso de Anticoagulantes orales durante todo el embarazo basándose en la alta mortalidad registrada con el uso de heparina y en la impresión de que la embriopatía warfarínica ha sido sobreestimada.

En este estudio hemos encontrado un aumento importante de embriopatías en pacientes que han usado anticoagulantes orales pero un aumento de los eventos embólicos en los que han usado heparina, por lo tanto se debe valorar riesgo beneficio. Por lo tanto cualquier régimen de anticoagulación debe ser sustituido por heparina no fraccionada manteniendo un control estricto del TTPa

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- 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
- 2- Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC. Risk to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 1989; 61:197-203.
- 3- Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108 (suppl): 4305-4311.
- 4- 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.



- 5- Meschengieser SS, Fondevila GC, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82: 23-26.
  
- 6- Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prosthesis. *Br Heart J* 1994; 71: 196-201.
  
- 7- 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.
  
- 8- Ginsberg JS, Barron WM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *The Lancet* 1994; 344: 1170-1172.

- 9- Thomas D, Boubrit K, Darbois Y, Seebacher J, Seirafi D, Hanania Grosseses chez les porteuses des prothèses valvulaires cardiaques. Étude rétrospective a propos de 40 grosseses. Ann Card Angeiol 1994; 43: 313-321.
  
- 10-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.
  
- 11-Hanania G, Thomas D, Michel PL, et al. Grossess chez les porteuses des protheses valvulares. Étude cooperative retrospective française (155 cas). Arch Mal Coeur 1994; 87: 429-437.
  
- 12-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.

- 13-Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 217-221.
- 14-Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. Thromb Haemost 1997; 77: 39-42.
- 15-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.
- 16-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

- 17-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.
- 18-Lee CN, WU CC, Lin PY, Hsieh FJ, Chen HY. Pregnancy following cardiac prosthetic valve replacement. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 353-356.
- 19-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.
- 20-Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P. Frequency of pregnancyrelated venous thromboembolism in anticoagulant factordeficient women: implications for prophylaxis. *Arch Intern Med* 1996; 125: 955-960.

- 21- 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.
- 22- 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.
- 23-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.
- 24-Hull RD, Raskob GE, Pineo GF. Subcutaneous lowmolecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.

- 25-Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 499-521.
- 26-Salazar E, Izaguirre R. Cardiopatía, anticoagulantes y embarazo. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (supl 1): 8-16.
- 27-Hall JG. Embryopathy associated with oral anticoagulant therapy. *Birth Defects*. 1965; 12:133–140.
- 28-Sahul WL, Emery H, Hall JG. Chondrodysplasia punctata and maternal warfarin use during pregnancy. *Am J Dis Child*. 1975;129:360 –362.
- 29-Ben-Ismail M, Fekih M, Taktak M, et al. Protheses Valvulaires Cardiaques et Grossesse.*Arch Mal Coeur*. 1979;2:192–194.

- 30- Chen WWC, Chau CS, Lee PK, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart-valves: an experience with 45 pregnancies. *Q J Med.* 1982;51:358 –365.
- 31-Larrea JL, Nunez L, Reque JA, et al. Pregnancy and mechanical valve prosthesis: a high-risk situation for the mother and the fetus. *Ann Thorac Surg.* 1983;36: 459 463.
- 32-Guidoizzi F. Pregnancy in patients with prosthetic cardiac valves. *S Afr Med J* 1984; 65: 961-963.
- 33-Lee PK, Wang RYC, Cho JSF, et al. Combined use of warfarin and adjusted heparin during pregnancy in patients with artificial valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:221–4.
- 34-Chong MKB, Harvey D, Deswiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obs Gynae.* 1984;91: 1070 –1073.

- 35-Pavunkumar P, Venugopal P, Kaul U, et al. Pregnancy in patients with prosthetic cardiac valve. a 10-year experience. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;22: 19 –22
- 36- Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet.* 1993;45:17–21.
- 37- Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy-risks to the fetus and mother. *Arch Int Med.* 1989; 149:2233–2236.
- 38-Oakley CM. Anticoagulants in pregnancy. *Br Heart J.* 1995;74:107 111.



39-Idir M, Madonna F, Rondant R. Collapse and massive pulmonary edema secondary to thrombosis of a mitral mechanical heart valve prosthesis during low-molecular weight- heparin therapy. *J Heart Valve Dis.* 1999;8:303–304

40-Brennand JE, Walker ID, Greer IA. Anti-activated Factor X profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin. *Acta Haematol* 1999; 101: 53-5

41-Wang RYC, Lee PK, Chow JF, Chen WWC. Efficacy of low dose subcutaneously administered heparin in treatment of pregnant women with artificial heart valves. *Med J Aust* 1983; 2: 126-127.

42-Meschengieser SS, Fondevila GC, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999; 82: 23-26.

## ANEXO 1

### FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS USO DE ANTICOAGULACION ORAL EN MUJERES EMBARAZADAS PROTADORAS DE PROTESIS MECANICA CARDIACA

Caso No \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

#### Edad Gestacional

Trimestres: Primer \_\_\_\_\_ Segundo \_\_\_\_\_ Tercer \_\_\_\_\_

#### Tipo de Protesis

Jaula/bola \_\_\_\_\_ Disco móvil \_\_\_\_\_ Bicúspide \_\_\_\_\_

#### Localización de la prótesis:

Mitral \_\_\_\_\_ Aórtica \_\_\_\_\_

#### Tratamiento antitrombótico empleado

Heparina \_\_\_\_\_ Anticoagulación oral \_\_\_\_\_

### Hallazgos Clínicos Fetales

Fallecidos \_\_\_\_\_ Nacidos vivos \_\_\_\_\_  
Bebes sanos \_\_\_\_\_ Bebes con embriopatías \_\_\_\_\_  
Bajo peso al nacer \_\_\_\_\_

### Muerte neonatal

Trimestres: Primer \_\_\_\_\_ Segundo \_\_\_\_\_ Tercer \_\_\_\_\_

### Abortos y muerte fetal

Trimestres: Primer \_\_\_\_\_ Segundo \_\_\_\_\_ Tercer \_\_\_\_\_

### Complicaciones reportadas con los regímenes de anticoagulación

#### Heparina

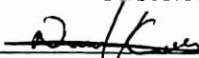
Insuficiencia cardíaca \_\_\_\_\_ Embolia cerebral transitoria \_\_\_\_\_  
Trombosis protésica \_\_\_\_\_ Muerte \_\_\_\_\_

#### Anticoagulación oral

Insuficiencia cardíaca \_\_\_\_\_ Embolia cerebral transitoria \_\_\_\_\_  
Trombosis protésica \_\_\_\_\_ Muerte \_\_\_\_\_

## EVALUACION

### Sustentante

  
Dra. Nilvia Castillo Presbot

### Asesores

  
Víctor Molano Valdez


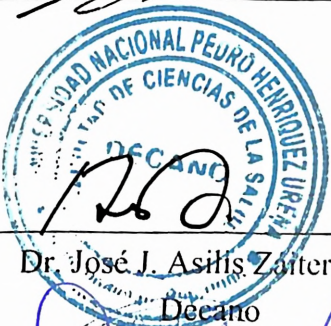
  
Rubén Darío Pimentel

### Jurados

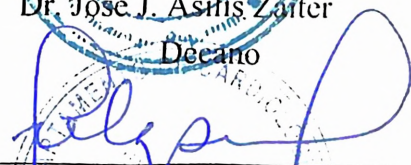
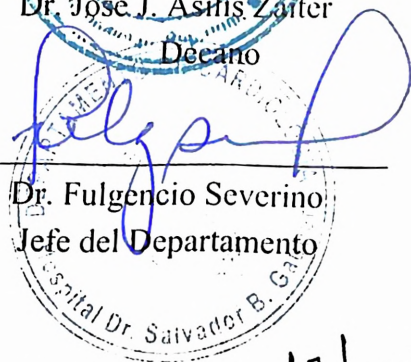



### Autoridades

  
  
Dr. José J. Asilis Zañter  
Decano

  
Dr. Wilson Ramirez Dirocié  
Coordinador de la Residencia

  
  
Dr. Fulgencio Severino  
Jefe del Departamento

  
  
Dr. Julio César Castillo Vargas  
Jefe de Enseñanza

Fecha de presentación: 17/10/12

Calificación: 98