

Actualización

Farmacoterapia en el curso del embarazo y la lactancia. Parte V. Fármacoterapia antitrombótica.

Pharmacotherapy in the course of pregnancy and breastfeeding. Part V. Antithrombotic pharmacotherapy.

Dr. Leonardo Sosa

Profesor Adjunto de Clínica Médica.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.

Dra. Mariana Cora

Ex Asistente de Clínica Médica.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.

RESUMEN: Arch Med Interna 2007; XXIX (2-3): 52-62

En este artículo se aborda la farmacoterapia antitrombótica en el período grávido puerperal. Se describen someramente las alteraciones trombofílicas congénitas y adquiridas así como los cambios fisiológicos del embarazo que pueden explicar el aumento del riesgo trombótico de este estado. Se describen los distintos aspectos farmacológicos durante el embarazo del ácido acetil salicílico como exponente de los antiagregantes plaquetarios. Se reseñan las características farmacodinámicas, farmacocinéticas y las posibles complicaciones del uso de las heparinas así como su manejo durante la gestación. Se detallan las características farmacológicas de los dicumarínicos haciendo énfasis en el riesgo de complicaciones embriofetales. Se reseñan brevemente los fibrinolíticos teniendo en cuenta su excepcional pero a veces necesario uso. Por último se señala el manejo de algunas situaciones frecuentes y/o importantes en el período grávido puerperal como la enfermedad tromboembólica venosa, las prótesis valvulares y también complicaciones graves como el tromboembolismo pulmonar masivo o la trombosis valvular protésica.

Palabras clave: Embarazo; Lactancia; Farmacoterapia antitrombótica; Ácido acetil salicílico; Heparina, Fibrinolíticos; Dicumarínicos; Warfarina.

SUMMARY: Arch Med Interna 2007; XXIX (2-3): 52-62

This paper discusses anti-thrombotic drug therapy during puerperium. It provides a brief description of the congenital and acquired thrombophilic disorders, as well as the physiological changes observed in pregnancy that account for the increased thrombotic risk during gestation. The pharmacological issues related to acetyl salicylic acid as an exponent of the platelet antiaggregants is also addressed, providing an overview of the pharmacodynamic and pharmacokinetic (PK) characteristics and the potential complications of the use of heparins, as well as their management during gestation. Further detail is given of the PK characteristics of dicoumarinic, highlighting the risk of embryo-fetal complications. A brief overview of fibrinolytics as exceptional but at times necessary agents. Finally, we discuss the management of some frequent and/or significant situations observed during gestation and puerperium, such as venous thromboembolic disease, valve prostheses, and severe complications, such as massive pulmonary thromboembolism or thrombosis of the implanted valve.

Key words: Pregnancy; Breastfeeding; Antithrombotic drug therapy; Acetyl salicylic acid; Heparin, Fibrinolytics; Dicoumarinic; Warfarin.

INTRODUCCIÓN

La administración de anticoagulantes en el curso del embarazo ha devenido en un hecho frecuente. Las causas son múltiples: a) alta frecuencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el curso del período grávido-puerperal; b) aumento del número de mujeres en edad reproductiva con válvulas protésicas; c) mejor conocimiento de las enfermedades trombofílicas, de las que se destaca el síndrome antifosfolípido del embarazo.

Incidencia de la ETV

La ETV es la principal causa de morbimortalidad materna en los países occidentales. La incidencia de ETV en el embarazo ha sido estimada en 1 a 2 por 1000 embarazos.⁽¹⁾ A su vez el embolismo es la principal causa de muerte materna en países desarrollados.⁽²⁻⁴⁾

Esta incidencia se explica en parte por los cambios fisiológicos del embarazo a los que se agregan factores de riesgo convencionales como la edad, el reposo prolongado o el postoperatorio en los casos de cesárea. Así por ejemplo la incidencia de ETV se multiplica por 5 si el parto es por cesárea según un trabajo poblacional sueco de grandes proporciones.⁽⁵⁾

Se ha dicho clásicamente, que la ETV es más frecuente en el último trimestre del embarazo y sobre todo en el puerperio. La deambulacion precoz luego del parto puede haber cambiado esta epidemiología. Más recientemente se ha descrito alta incidencia de la ETV antenatal e incluso en el primer trimestre, permaneciendo alta la incidencia de embolismo pulmonar en el puerperio.⁽⁶⁾

Llamativamente la trombosis venosa profunda (TVP) es más frecuente en el miembro inferior izquierdo lo que contrasta con la topografía habitual fuera del embarazo.⁽⁷⁾ Se ha relacionado esto con razones anatómicas vinculadas a las relaciones del útero grávido y los vasos ilíacos. En otras ocasiones la paciente embarazada sufre alguna forma de ETV sin factores de riesgo conocidos. Muy frecuentemente el embarazo en estas pacientes pone en evidencia una enfermedad trombofílica hasta ese momento oculta. Esta puede ser heredada o adquirida.

Trombofilias adquiridas. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) es el desorden trombofílico adquirido más importante. Es conocida la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos y las trombosis arteriales o venosas. Esta familia de anticuerpos se pueden presentar secundariamente a diversas enfermedades pero también en forma primaria y característicamente durante la gestación, donde se asocian a malos resultados obstétricos, constituyendo el Síndrome antifosfolípido del embarazo.

Trombofilias heredadas. Es el caso de la deficiencia de antitrombina III, las deficiencias de proteína C y/o S, resistencia a la Proteína C activada (Mutación R506Q del Factor V o factor V Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina y la condición de homocigoto para la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (C677T MTHFR) que llevaría a la hiperhomocisteinemia. Estos desórdenes se encuentran aproximadamente en el 50% de los episodios de ETV del período grávido puerperal.⁽⁴⁾ Sin embargo, están presentes en por lo menos 15% de la población general de occidente. Así 4 a 10% de esta población tiene el factor V Leiden, 2% tiene la mutación del gen de la protrombina G20210A y 10% son homocigotos para la mu-

tación C677T de la MTHFR.^(4, 8) Estas cifras ponen de manifiesto la compleja patogenia de la ETV y jerarquizan aún más al período grávido puerperal como una condición desencadenante de esta.

Por último asistimos a pacientes embarazadas con patologías extra hematológicas que se asocian con alto riesgo de ETV como son las portadoras de válvulas protésicas mecánicas, cardiopatías dilatadas o fibrilación auricular.

Cambios fisiológicos en el embarazo

El período grávido puerperal constituye una condición fisiológica donde los tres clásicos componentes de la tríada de Virchow están presentes: estasis venosa, daño vascular e hipercoagulabilidad.

a) Tanto los estrógenos como la progesterona producirían distensibilidad venosa desde el primer trimestre del embarazo. A esto se suma la compresión mecánica del útero grávido que aumenta a medida que avanza la gestación.

b) Durante el parto vaginal y aún más si este requiere instrumentación o se realiza cesárea, se produce daño vascular significativo que puede contribuir al estado protrombótico.

c) El estado de hipercoagulabilidad está mediado por un aumento de algunos factores de la coagulación. Es el caso del fibrinógeno, el factor VII, VIII, X, XII y el factor de *von Willebrand*.⁽⁹⁾ A esto se suma una disminución de agentes anticoagulantes del que se destaca la disminución significativa de los niveles de la Proteína S.^(6, 9) También se ha informado resistencia adquirida a la Proteína C activada, que no ha podido ser confirmada por otros autores, permaneciendo como un hecho controvertido.⁽⁹⁾

El estado de hipercoagulabilidad parece quedar de manifiesto por la observación de un significativo aumento de los fragmentos F1 + 2 a partir del segundo trimestre y hasta el puerperio.⁽⁹⁾ Los F1 + 2 son fragmentos de la transformación de protrombina en trombina; representan la existencia de esta última en la circulación y significan un estado de activación de la coagulación o de hipercoagulabilidad.

Lo que ocurre con la fibrinólisis es más controvertido, aunque parece imponerse la idea de una activación creciente, como lo sugiere el aumento de D-dímeros y otros productos de la degradación de la fibrina a medida que avanza el embarazo. No es menos cierto que la actividad del sistema fibrinolítico es contrarrestada a través del incremento significativo y progresivo del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI) 1 y 2 este último sintetizado por la placenta.^(4, 9-11) La razón de esta aparente contradicción tal vez haya que buscarla en la placenta donde continuamente se genera y se degrada fibrina.

FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

Consideraremos aquellos fármacos con propiedades antitrombóticas que son usados con mayor frecuencia durante el embarazo.

Ácido acetil salicílico (AAS)

Es el fármaco de mayor consumo durante el embarazo, aunque la verdadera incidencia de su consumo, se desconoce, por ser un fármaco en general de venta libre y de uso muy extendido.⁽¹²⁾

Se trata de un analgésico antiinflamatorio no esteroideo. Posee propiedades antiagregantes plaquetarias que son la razón fundamental de su uso en el embarazo ya que como analgésico o antiinflamatorio hay mejores alternativas.

Según la clasificación de riesgo de la *Food and Drug Administration* (FDA) es un fármaco clase C, y D en el caso que se administren dosis completas en el tercer trimestre.⁽¹²⁾

El uso del ácido acetil salicílico (AAS) durante el embarazo ha sido muy controvertido. Las razones del debate tienen que ver con los posibles efectos adversos tanto maternos como fetales. Se ha descrito asociación con aborto, teratogenicidad, aumento del riesgo de sangrado, restricción del crecimiento intrauterino, prolongación del embarazo o del trabajo de parto e incluso aumento de la mortalidad perinatal.

El AAS tomado cerca de la concepción podría provocar aborto como lo sugiere un estudio prospectivo sobre 1055 embarazadas. El estudio determina riesgo consistente para los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un riesgo algo más débil para el AAS pero que aumenta cuando se ingiere sobre la concepción y por más de una semana.⁽¹³⁾

Sin embargo, un estudio reciente, también prospectivo pero utilizando una cohorte antigua, que reclutó unas 54 mil embarazadas, no encuentra esta asociación.⁽¹⁴⁾

Creemos que hasta que no haya estudios de mejor diseño se deberá ser cauto en el uso de AAS en el período peri-concepcional.

También se ha asociado su uso con la aparición de malformaciones congénitas. No obstante un meta análisis de trabajos controlados hasta el año 2000 no encontró riesgo global de malformaciones, aunque podría sí haber riesgo de gastrosquisis, una rara malformación de la pared anterior del abdomen. Además no pudo excluirse completamente el riesgo de malformaciones del sistema nervioso central, paladar hendido y labio leporino.⁽¹⁵⁾ No obstante, merece mencionarse un trabajo reciente, sobre un registro de anomalías congénitas de Hungría, que considera específicamente la asociación de estas 4 malformaciones y el uso de AAS. Este trabajo no encuentra aumento del riesgo analizando un registro de 3415 niños con estas anomalías congénitas comparándolo con otros 19428 que padecieron otras malformaciones.⁽¹⁶⁾

Ha sido informado que el consumo de menos de 1 g de AAS en los 5 días previos al parto se asociaba a sangrado excesivo en el peri-parto.⁽¹²⁾ Más inquietante resultó el trabajo que mostró una serie de neonatos prematuros o de bajo peso al nacer que asociaban un riesgo alto y significativo de hemorragia intracraneal, diagnosticada por tomografía computada, en el caso que sus madres hubieran tomado AAS cerca del término.⁽¹⁷⁾

Sin embargo, cuando las dosis administradas son bajas, estas complicaciones hemorrágicas tanto en la madre como en el neonato no se verifican.⁽¹⁸⁾

Una revisión sistemática, que llegó a abarcar más de 30 mil embarazadas, encontró disminución del riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer o muerte fetal, neonatal o infantil en las pacientes que recibieron AAS. Esta revisión incluyó el *Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy* (CLASP) cuyos resultados tampoco arrojan riesgo para la madre o el producto incluyendo sangrado neonatal.^(19, 20)

También se ha asociado el uso de AAS con prolongación de la gestación y del trabajo de parto, así como cierre del *ductus* e hipertensión pulmonar persistente neonatal, cuando se usan dosis completas al final del embarazo.^(12, 21)

En suma: el uso de AAS durante la gestación sigue siendo controvertido. Se deberán evitar las dosis altas a lo largo de todo el embarazo y se tendrá especial cautela durante el período peri-concepcional y al final de la gestación. La mayoría de los trabajos maneja como dosis baja de AAS el rango que va entre 60 y 162 mg diarios.^(12, 18-22)

En cuanto a la lactancia debemos recordar que debido a su estado altamente ionizado y su fuerte unión a proteínas el AAS pasa en pequeña cantidad a la leche materna. Pero dado que, el neonato lo elimina lentamente, se deberá evitar, sobre todo en altas dosis.⁽²¹⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Debido a estas consideraciones y a informes anecdóticos de toxicidad *The American Academy of Pediatrics* (AAP) recomienda precaución en el caso que se use durante la lactancia.⁽¹²⁾

Otros antiagregantes plaquetarios

Otros antiagregantes plaquetarios podrían ser necesarios excepcionalmente. Es el caso del dipiridamol, el clopidogrel y la ticlopidina, para mencionar los más conocidos.

Debido a la ausencia de efectos teratogénicos en animales son clasificados como fármacos clase B. Sin embargo con ellos, se tiene muy poca experiencia en el embarazo humano.

En caso de ser necesario su uso, creemos que la elección debería recaer sobre el dipiridamol con el que se tiene alguna experiencia.⁽¹²⁾

Heparinas

Tanto la heparina estándar o no fraccionada (HNF) como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no cruzan la placenta y no producen efectos adversos embriofetales. Por su peso molecular, aún las HBPM no pasan a la leche materna, por lo que son completamente compatibles con la lactancia.⁽¹²⁾ Esto ha llevado a que sean los agentes anticoagulantes de elección en el embarazo y primeros días del puerperio.

Heparina no fraccionada

La heparina es un polímero de peso molecular promedio de 15 kD, obtenida de tejidos porcinos o bovinos. Es un anticoagulante por acción sobre la antitrombina III a la que provoca un cambio conformacional que la hace más activa.⁽²⁵⁾

Una particularidad de la HNF es su efecto terapéutico variable de una persona a la otra, que se explicaría por las diferentes concentraciones de las proteínas a las que se une en forma inespecífica. Esto determina que su efecto terapéutico deba ser monitorizado. La prueba de laboratorio más utilizada es el tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT). En la mayoría de las situaciones, que se requiera anticoagulación, es suficiente con llevar el aPTT a 1.5 a 2.5 veces del valor inicial de referencia.⁽²⁶⁾ En situaciones específicas de mayor riesgo trombótico, podrá ser necesario determinar los niveles de actividad anti factor Xa que en estos casos, se ha establecido, deben estar entre 0.35 a 0.7 U/mL.⁽²²⁾⁽²⁶⁾

La HNF desde el punto de vista farmacocinético se comporta diferente que fuera del embarazo.

Se ha demostrado que luego de inyectar heparina por vía subcutánea (s/c), en dosis equivalentes de acuerdo al peso, a embarazadas y no embarazadas, las primeras al-

canzan una menor concentración de heparina plasmática, prolongan mucho menos el aPTT y tanto los picos de concentración de heparina plasmática, como de prolongación del aPTT, se producen aproximadamente a las dos horas; es decir significativamente antes que en las no embarazadas.⁽²⁷⁾ Varias razones pueden explicar estas diferencias: aumento del volumen de distribución, aumento del filtrado renal, presencia de heparinasa placentaria y aumento de la vascularización de los tegumentos de la gestante.

Por otra parte, sobre todo al final del embarazo, por el aumento del fibrinógeno y el factor VIII, se produce una aparente resistencia a la heparina, que pueden hacer problemática la interpretación del aPTT.⁽²⁸⁾

Complicaciones maternas

El riesgo de un sangrado mayor con HNF es del 2%; similar al que se ve en no embarazadas.⁽²⁹⁾

La pérdida de masa mineral ósea inducida por tratamientos prolongados con heparina se conoce desde hace más de 40 años. Sin embargo, es durante el embarazo que aparecen los estudios más significativos que encuentran una pérdida de masa ósea hasta en un tercio de las mujeres tratadas con heparina y alrededor de 2 % de fracturas sintomáticas.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

Ha sido un punto de controversia si esta pérdida de masa ósea es reversible. Con la información disponible podemos decir que hay recuperación, pero que no es rápida y tal vez requiera más de 6 meses.⁽²⁹⁻³¹⁾

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH), es una complicación rara. Los distintos estudios, en no embarazadas, la han encontrado entre 0.8 a 2.7% de los pacientes que reciben HNF.⁽³³⁾⁽³⁴⁾ Si bien no hay estudios de incidencia en embarazadas, esta población es considerada la de menor riesgo para esta complicación.⁽³⁵⁾ Clínicamente se caracteriza por la aparición de trombocitopenia, luego de 5 días de comenzado el tratamiento con heparina, es inmunomediada por Ig G y conlleva alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Debe ser distinguida de la TIH tipo I que comienza antes, es autolimitada y de curso benigno. Durante el embarazo además, se deberán tener en cuenta las otras causas de trombocitopenia, incluyendo la muy frecuente trombocitopenia incidental o gestacional,⁽³⁶⁾ por lo que será fundamental contar con un recuento plaquetario, antes del comienzo de la heparinoterapia.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Estas heparinas son obtenidas por despolimerización de las cadenas de la heparina estándar y aunque tienen un peso molecular promedio tan bajo como 5 kD, no pasan al compartimiento embriofetal en ninguno de los trimestres.⁽²⁶⁾

Estas heparinas tienen menos capacidad de inhibir la protrombina que para inactivar el factor Xa, debido a que la capacidad de inhibir la protrombina, depende de la proporción de cadenas con más de 16 sacáridos.⁽³⁷⁾ Por lo tanto no se monitorizan con el aPTT y en general, no es necesario monitorizar rutinariamente la actividad anti factor Xa.

Otras ventajas de estas heparinas con respecto a la HNF, incluyen mejor absorción por vía s/c así como menor unión a proteínas lo que les aumenta su biodisponibilidad.⁽²²⁾

Se metabolizan lentamente a nivel renal y tienen menor afinidad por células endoteliales y macrófagos por lo que su vida media es mayor que la de la HNF.⁽³⁸⁾ Sin embargo, se ha demostrado que, durante la gestación el máximo de activi-

dad anti Xa se produce antes que fuera del embarazo (promedialmente a las 3 horas y media) y es menor que en la misma mujer controlada a las 6 a 8 semanas del parto.⁽³⁹⁾

Complicaciones maternas

Diversos trabajos han informado un muy bajo riesgo de sangrado durante el embarazo con estas heparinas y en la mayoría de los casos vinculados a causas obstétricas primarias.^(22, 40)

Es reconocido el menor riesgo de osteoporosis con el uso de HBPM.^(22, 26) Hay trabajos controlados que no encuentran diferencias estadísticamente significativas, entre las pacientes que reciben la HBPM dalteparina, durante todo el embarazo y hasta 6 semanas del posparto, con la pérdida de masa ósea del embarazo normal.⁽⁴¹⁾

Con respecto a la TIH, una extensa revisión no encontró casos debidamente documentados de esta complicación durante el embarazo cuando se usan HBPM.⁽⁴⁰⁾ Esto ha hecho decir, a autores expertos en esta complicación, que el riesgo de TIH usando HBPM durante el embarazo es despreciable.⁽³⁵⁾

Como conclusión se puede afirmar que durante la gestación deben ser preferidas las HBPM a pesar de su costo, por ser tan eficaces y más seguras que las HNF.⁽²²⁾⁽²⁶⁾⁽³⁸⁾⁽⁴²⁾

Manejo de las complicaciones maternas por la administración de heparina.

Nos referiremos a las complicaciones más importantes que pueden plantear dificultades en el manejo.

Hemos visto que el sangrado es una complicación, en general relacionada a causas obstétricas, poco frecuente y aún menor con HBPM. En caso que se produzca, su tratamiento es el convencional, pero merece consideración especial el manejo periparto.

En caso de tratamiento profiláctico tanto con HNF como con HBPM este se suspenderá cuando comience el trabajo de parto y se reanudará a las 6 horas del parto vaginal o a las 12 horas de la cesárea.⁽²⁶⁾

Para el caso de parto programado o anestesia/analgésia neuroaxial, se suspenderá el tratamiento 12 a 24 horas antes del procedimiento. Debido al temor a la mayor vida media de las HBPM, hay autores que proponen pasar a HNF a las 36 semanas.⁽²⁶⁾

En la mayoría de las situaciones de anticoagulación será suficiente con detener el tratamiento durante el trabajo de parto y recomenzarlo a las 12 horas del parto. No obstante, en algunas circunstancias de mayor riesgo, se debe ser más cauteloso. Son los casos de TVP en el mes anterior, portadoras de prótesis valvulares mecánicas, estenosis mitral con fibrilación auricular o pacientes con déficit de antitrombina III. En estos casos, una posibilidad es pasar a HNF intravenosa (i/v), detenerla 3 a 6 horas antes del parto y reiniciarla a las 4 a 6 horas de este. Otros autores recomiendan mantener HBPM durante el trabajo de parto y parto. E incluso, se ha planteado que aquellas pacientes con déficit de antitrombina III deban ser tratadas con concentrados de dicha proteína.⁽²⁶⁾

Con respecto a la osteoporosis inducida por heparina, si bien no hay evidencia que la sustente, hay autores que plantean que es prudente suplementar con calcio en dosis de al menos 500 mg diarios en todas aquellas embarazadas que reciban HNF o HBPM en forma prolongada.⁽²⁶⁾

En lo que respecta a la TIH, hemos visto que con HBPM esta complicación es excepcional, por lo que lo mejor sería usar estas heparinas. De todas formas se deberá sospechar

si el recuento plaquetario cae por debajo de $100 \times 10^9/L$ o más aún por debajo del 50% o más del valor basal. La confirmación es engorrosa ya que requiere la demostración de anticuerpos (Ac) de tipo Ig G anti heparina-factor plaquetario 4. La determinación de estos Ac difícilmente está disponible por lo que lo habitual es que se deban descartar otras causas de trombocitopenia y si dentro de los 10 días de suspensión de la heparina esta se corrige, el diagnóstico se confirma.^(33, 34)

En caso de presentarse esta temible pero excepcional complicación, la conducta terapéutica durante el embarazo no es sencilla. Se deberá suspender la heparina y cambiar a otro anticoagulante. No se aconsejan otras HBPM ya que puede haber reactividad cruzada.⁽³⁵⁾ La warfarina está contraindicada en este síndrome porque aumenta el riesgo de necrosis de piel y gangrena de extremidades. La causa podría ser el déficit adquirido de proteína C debido a que es un anticoagulante natural (vitamina K dependiente) lo cual permite mayor formación de trombina ya iniciada por la TIH.⁽⁴³⁾ Los inhibidores directos de la trombina, que fuera del embarazo son de elección, cruzan la placenta y son embriotóxicos en conejos, tal vez por el papel que juega la trombina en la embriogénesis. Los preferibles serían la fondaparina, un inhibidor selectivo sintético del factor Xa o el danaparoid, un heparinoide de bajo peso molecular con actividad anti Xa, ambos categoría B y que no cruzan la placenta.⁽³⁵⁾

Dicumarínicos

Los derivados cumarínicos hace varias décadas que son los fármacos preferidos para la anticoagulación oral. Los más usados han sido: dicumarol, biscumacetato de etilo, acenocumarol y warfarina. En nuestro medio y siguiendo la tendencia mundial se ha impuesto desde hace más de 20 años la warfarina y es sobre todo a esta droga que nos referiremos.

Este grupo de fármacos también es conocido como "anti Vitamina K" ya que interfieren en su metabolismo y por este mecanismo impiden la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes II, VII, IX y X.

El control de la anticoagulación se hace a través de la tasa de protrombina y fundamentalmente del *International Normalized Ratio* (INR).

El riesgo teratogénico de la warfarina cuando es usada en el primer trimestre es alto y dosis dependiente.⁽⁴⁴⁾ Ha sido estimado en 5 a 25%. Además puede ser fetotóxica ya que atraviesa la placenta y anticoagula al feto incluso en mayor medida que a la madre debido a la inmadurez enzimática y la menor concentración de factores de la coagulación.⁽⁴⁵⁾ Por todas estas consideraciones sus fabricantes la catalogan como clase X de la clasificación de riesgo de la FDA.⁽¹²⁾

Las complicaciones que se han asociado con los derivados cumarínicos en general y la warfarina en particular son:

- a. Una embriopatía característica, conocida como síndrome warfarínico fetal, con hipoplasia nasal y/o condrodisplasia *punctata* (una rara displasia ósea caracterizada por calcificaciones puntiformes del cartilago principalmente a nivel epifisario). Esta complicación se presenta sobre todo cuando la madre ha estado expuesta a la droga entre la 6ª y 9ª semana del embarazo.⁽¹²⁾
- b. Anormalidades del sistema nervioso central que se pueden ver a lo largo de todo el embarazo y que estarían relacionadas con sangrados encefálicos y sus secuelas.⁽¹²⁾

- c. Hemorragia fetal, especialmente en relación con el parto.⁽¹²⁾
- d. Mayor incidencia de aborto espontáneo y prematuridad.⁽¹²⁾
- e. Más recientemente se ha descrito alteración del desarrollo neuropsíquico en niños que fueron expuestos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.⁽⁴⁶⁾

La warfarina es el anticoagulante oral de elección en la lactancia. Debido a su estructura polar no lipofílica y a que se une en un 99% a las proteínas del plasma, no pasa a la leche materna o lo hace en cantidades no significativas. En los raros casos que hubiera alergia y/o intolerancia a esta droga el sustituto debería ser el dicumarol, que también es seguro durante la lactancia, aunque es menos usado debido a su absorción lenta y errática.⁽⁴⁷⁾

El resto de derivados cumarínicos deberían evitarse durante la lactancia dada la escasa experiencia que hay con ellos. Se ha descrito incluso, una serie con biscumacetato de etilo que provocó sangrado en 5 de 42 neonatos de madres que lo recibían.⁽¹²⁾

Fibrinolíticos

El uso de fibrinolíticos es en general excepcional y debe ser realizado por personal debidamente capacitado. Tradicionalmente han sido fármacos "contraindicados" durante el embarazo. El riesgo teórico de provocar sangrados maternos (sobre todo placentarios) o en el feto ha hecho que se evitara su uso en el curso del embarazo. Sin embargo, desde los primeros informes de experiencias exitosas con el uso de estos agentes, en situaciones excepcionales, se ha ido acumulando una casuística que en realidad no demuestra un riesgo excesivo.⁽⁴⁸⁾

Los fibrinolíticos son fármacos que estimulan la fibrinólisis endógena. Los más usados son la estreptoquinasa, el activador tisular del plasminógeno y la uroquinasa. Con el que se tiene mayor experiencia es con la estreptoquinasa en tanto que los otros fibrinolíticos, en el embarazo, han sido usados sólo esporádicamente.⁽⁴⁸⁾

No se ha descrito teratogenia con el uso de fibrinolíticos. Tampoco se han informado efectos adversos directos sobre el feto. Debido a su peso molecular no atraviesan la placenta o lo harían muy escasamente por lo que no es esperable que provoquen toxicidad fetal.⁽¹²⁾

Con respecto a las complicaciones maternas la más frecuente y riesgosa es el sangrado. En una exhaustiva revisión hasta el año 1995, había sido informado en el 8.1% de los 172 casos descritos en el mundo. Es de destacar que la mayoría de los sangrados se produjeron en el período periparto. Por otra parte, la incidencia de sangrados es comparable a la que se informa con el uso de fibrinolíticos fuera del embarazo; por ej. un metaanálisis de trabajos controlados encuentra un 9.1% de hemorragias mayores.⁽⁴⁹⁾

Para minimizar los sangrados, se sugiere detener el tratamiento durante el parto. Además se plantea, que podría ser más seguro, no administrarlo simultáneamente con otros anticoagulantes.⁽⁴⁸⁾

Otra complicación temida por el uso de los fibrinolíticos es el parto de pretérmino. Se ha sugerido que el plasminógeno circulante podría desencadenar trabajo de parto. Sin embargo, en la serie mencionada, sólo se observó en el 5.8% de los casos, cifra relativamente baja, incluso si se la compara con población general.⁽⁴⁸⁾

Hubo 10 pérdidas fetales en los 172 casos revisados, la gran mayoría de estas pérdidas sin relación con la terapia fibrinolítica.⁽⁴⁸⁾

No hay informes de uso de fibrinolíticos durante la lactancia. No obstante se los considera compatibles con ella ya que su vida media corta y las condiciones en que se debe realizar el tratamiento hacen que la potencial exposición del lactante sea mínima.⁽¹²⁾

Estreptoquinasa

Es un polipéptido obtenido del estreptococo beta hemolítico del grupo C y por esta razón es antigénico. Actúa formando un complejo con el plasminógeno que activa el resto del plasminógeno libre.

Es un fármaco considerado clase C de la clasificación de riesgo de la (FDA). No obstante, no se ha informado asociación con defectos congénitos. A su vez hay información experimental que demuestra que no pasa en cantidades significativas al compartimiento fetal y que no provoca fibrinólisis en el feto.⁽¹²⁾

En cambio, los anticuerpos anti estreptoquinasa generados, sí cruzan al feto y lo sensibilizan pasivamente, situación que sólo tiene interés en el excepcional caso que el neonato requiriera tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa.

Con frecuencia se describe hipotermia como efecto secundario de la estreptoquinasa y en ocasiones reacciones alérgicas.⁽⁴⁸⁾

Activador tisular del plasminógeno

Las formas recombinantes de activador tisular de plasminógeno son polipéptidos que no cruzan la placenta y se los considera clase C de la clasificación de riesgo, aunque no se ha descrito teratogenia. No son antigénicos por lo que el tratamiento se puede repetir si fuera necesario.^(12, 50)

Serían agentes fibrinolíticos con mayor selectividad por el trombo ya que se activan sólo en presencia de fibrina. Es por eso que algunos autores reservan el término "trombolíticos" para estas drogas. Esta especificidad disminuiría el riesgo de sangrado, ya que haría que no se produjera un "estado lítico", con hipofibrinogenemia sistémica.⁽⁵¹⁾

Debido a las dificultades para su obtención se tiene mucha menos experiencia con este agente. Sin embargo en los contados casos en que se ha usado en el embarazo los resultados han sido alentadores.⁽⁵⁰⁾ Para algunos autores debido a estas consideraciones y a que se inactiva a nivel placentario por la presencia del PAI 2, así como a la falta de antigenicidad lo consideran un fibrinolítico de primera línea en el embarazo.⁽⁵¹⁾

Uroquinasa

La uroquinasa no ha sido asociada a teratogenia o fetotoxicidad en animales ni en humanos pero sólo excepcionalmente ha sido usada en mujeres embarazadas. Hay controversia acerca de si atraviesa o no la placenta, aunque esta tendría proteasas que la inactivarían.⁽¹²⁾⁽⁵⁰⁾ Llamativamente a pesar de la escasa experiencia, el fabricante la cataloga como clase B de la clasificación de riesgo.⁽¹²⁾ No está disponible en nuestro medio.

ALGUNAS INDICACIONES FRECUENTES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO Y SU MANEJO FARMACOLÓGICO

Nos referiremos al manejo profiláctico y terapéutico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y al manejo farmacológico de la embarazada portadora de prótesis valvular mecánica.

Enfermedad tromboembólica venosa

Desde un punto de vista clínico práctico el médico deberá indicar anticoagulantes, si la ETV está constituida o para profilaxis en ciertos casos de riesgo.

Trombopprofilaxis farmacológica

La prevención farmacológica se deberá considerar en: pacientes con antecedentes de ETV, en las portadoras de una trombofilia y en las que sean sometidas a operación cesárea.

Antecedente de ETV. La ocurrencia de una ETV en el pasado de la embarazada implica cierto riesgo de recurrencia durante el período grávido puerperal. El riesgo parece ser muy alto durante el posparto pero no es completamente conocido durante la gestación y además depende de las condiciones asociadas a la ETV original.^(22, 52-54) En un extremo podemos tener una ETV que se produjo durante un episodio de reposo prolongado o cualquier otro factor de riesgo transitorio y en el otro una embarazada que ha presentado dos o más eventos tromboembólicos venosos relacionados con anteriores gestaciones o vinculados a una trombofilia de alto riesgo. En el primero se aconseja vigilancia clínica estrecha y anticoagulación posparto y en el segundo anticoagulación a dosis plenas durante todo el período grávido puerperal.

No es posible realizar recomendaciones generales en base a evidencia de ensayos clínicos controlados. Es por eso que, la decisión de realizar profilaxis farmacológica durante el embarazo, en una paciente con antecedentes de ETV, debe ser individualizada y no realizarse de rutina.⁽⁵³⁾

Si la paciente además, es portadora de una trombofilia, dependerá de su exacta tipificación para establecer el riesgo ya que este puede variar considerablemente y es por eso que se aconseja realizar búsqueda e identificación de trombofilias en las embarazadas con una ETV previa.⁽⁵⁵⁾

Las trombofilias más riesgosas son: el déficit de antitrombina, ser homocigota para el Factor V Leiden o para la mutación de la protrombina G20210A, la condición de heterocigota para estas alteraciones en forma combinada y el síndrome antifosfolípido (SAF).⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Además, en la decisión final se tendrán en cuenta, otros factores de riesgo que se ha demostrado inciden particularmente en el embarazo, a saber: raza negra, mayor de 34 años y condiciones médicas comórbidas como enfermedad cardíaca, lupus eritematoso sistémico o anemia drepanocítica.⁽⁵⁴⁾

Como guía de decisión y manejo incluimos las Tablas I y II.

Trombofilia. Con respecto a la presencia de trombofilia en el embarazo el médico deberá resolver dos aspectos fundamentales: ¿cuándo realizar su búsqueda? y ¿cuándo tratarla?

Screening. El hecho que al menos la mitad de las ETV durante el embarazo tengan una trombofilia ha inquietado a médicos clínicos e investigadores. El factor V Leiden es encontrado entre el 30 al 60% de los casos, la mutación de la protrombina G20210A en 10% a 20% y los anticuerpos antifosfolípidos en 10% a 20% de las mujeres con ETV gestacional. Además, las deficiencias de antitrombina III, proteína C y S se encuentran en otro 10 a 20%.⁽⁵⁹⁾ Sin embargo, el riesgo absoluto de ETV gestacional en las portadoras asintomáticas es bajo. Por ejemplo, en las portado-

Tabla I. Conducta ante una ETV previa

| Situación clínica | Conducta |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Único episodio de ETV asociado a un factor de riesgo transitorio que ya no está presente. | <ul style="list-style-type: none"> Vigilancia clínica estrecha. |
| <ul style="list-style-type: none"> Único episodio previo de ETV idiopática. | <ul style="list-style-type: none"> Tromboprofilaxis con dosis bajas de Heparina. |
| <ul style="list-style-type: none"> Único episodio previo de ETV asociado a trombofilia de bajo o moderado riesgo. | <ul style="list-style-type: none"> Tromboprofilaxis con dosis bajas o intermedias de Heparina. |
| <ul style="list-style-type: none"> Único episodio previo de ETV asociado a trombofilia de alto o muy alto riesgo. | <ul style="list-style-type: none"> Tromboprofilaxis con dosis intermedias o completas de Heparina. |
| <ul style="list-style-type: none"> Dos o más episodios previos de ETV. | <ul style="list-style-type: none"> Tromboprofilaxis con dosis completas de Heparina. |
| <ul style="list-style-type: none"> Paciente anticoagulada a largo plazo por ETV previa. | <ul style="list-style-type: none"> Tromboprofilaxis con dosis completas de Heparina. |

En todos los casos se sugiere evaluación de posible trombofilia e independientemente del resultado anticoagulación posparto.

Tabla II. Definiciones operativas para la anticoagulación en el embarazo y el puerperio

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Dosis bajas de HBPM. | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina o Nadroparina 40 mg s/c día. |
| <ul style="list-style-type: none"> Dosis bajas de HNF. | <ul style="list-style-type: none"> HNF 5000 U s/c cada 12 horas. |
| <ul style="list-style-type: none"> Dosis intermedias de HBPM. | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina o Nadroparina 40 mg s/c cada 12 horas. |
| <ul style="list-style-type: none"> Dosis intermedias de HNF. | <ul style="list-style-type: none"> HNF 7500-10000 s/c cada 12 horas. |
| <ul style="list-style-type: none"> Dosis completas de HBPM. | <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina o Nadroparina 1 mg/kg peso s/c cada 12 horas. |
| <ul style="list-style-type: none"> Dosis completas de HNF. | <ul style="list-style-type: none"> HNF s/c cada 12 horas ajustada a un aPTT de al menos el doble del control. |
| <ul style="list-style-type: none"> Anticoagulación posparto. | <ul style="list-style-type: none"> Warfarina v/o ajustada a un INR 2-3 durante 6 semanas. |

ras del factor V Leiden es de 1 en 400 y de 1 en 200 en las portadoras de la mutación de la protrombina G20210A.⁽⁶⁰⁾

Por otra parte, a la asociación entre la ETV y trombofilia, se agregan resultados obstétricos adversos que han sido vinculados a complicaciones vasculares placentarias. Estas son la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), las pérdidas fetales y la preeclampsia. Sin embargo, dado que el riesgo absoluto de ETV es modesto y que no se ha demostrado aún prevención primaria de las complicaciones vasculares placentarias, con intervención farmacológica, hay acuerdo en que no se debe realizar screening rutinario en embarazadas asintomáticas.^(22, 55, 57, 59-61)

Es controversial realizar screening sólo a partir de una historia de ETV o trombofilia familiar, aunque se justificaría en caso de trombofilias de alto riesgo y en primer grado de parentesco.⁽⁵⁵⁾

No hay evidencia de claro beneficio de screening de trombofilias genéticas en pacientes con preeclampsia, RCIU, muerte fetal intrauterina o aborto recurrente aunque debe ser considerado.^(22, 55) Informes recientes lo desaconsejarían si la pérdida del embarazo es embrionaria temprana (menor de 10 semanas).^(55, 57) En cambio no se duda de ofrecer screening de AAF a las mujeres con abortos recu-

rrentes o pérdida fetal del 2º o 3º trimestre, RCIU inexplicable o preeclampsia severa y/o precoz ya que en caso de ser positivos el tratamiento antitrombótico con dosis bajas de HBPM y AAS, mejora los resultados.^(55, 62)

Tromboprofilaxis. En las mujeres con trombofilia hereditaria de alto riesgo, aún sin ETV previa, se recomienda tromboprofilaxis con dosis bajas de heparina a lo largo del embarazo y anticoagulación posparto. En las otras trombofilias, si no hay factores de riesgo adicionales, la conducta es controversial al no haber estudios controlados. Se acepta vigilar estrechamente durante el embarazo y considerar la anticoagulación posparto.^(4, 22, 57) Ver tabla III.

Cesárea. La cesárea aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas aunque modestamente si actúa en forma aislada. Por esta razón no se debería indicar tromboprofilaxis farmacológica de rutina.⁽⁵⁴⁾ Sin embargo, la compresión neumática intermitente, una práctica que en nuestro medio no es común, ha demostrado costo efectividad y debería indicarse.^(22, 52, 63) Si la cesárea es realizada de urgencia o se asocia a factores de riesgo adicionales, se sugiere la profilaxis posparto como forma de abatir una de las causas más frecuentes de muerte materna.^(22, 52)

Tabla III: Trombofilias en la gestación: conducta

| Factor de riesgo | Screening de trombofilia | Antitrombóticos |
|--|---|---|
| ETV previa. | Sí. | De acuerdo a resultado. Ver Tabla 1. |
| Historia familiar. | Controversial. Sí, en caso de familiar de primer grado con trombofilia hereditaria de alto riesgo. | Sólo si se diagnostica una trombofilia de alto riesgo. |
| Complicaciones obstétricas (abortos recurrentes, pérdida fetal del 2º o 3º trimestre, RCIU inexplicada, DPPNI, Preeclampsia severa y/o precoz. | Siempre AAF. Es controversial la búsqueda de trombofilias genéticas. Ofrecer información y discutir las implicancias con la paciente. | Siempre en el SAF y en las trombofilias hereditarias de alto riesgo. En el resto vigilancia estrecha y considerar anticoagulación posparto. |

Tratamiento anticoagulante

Cuando la ETV esté constituida la paciente debe ser tratada con anticoagulación en forma convencional atendiendo a algunas particularidades del periodo grávido puerperal.

Con respecto a la elección del "régimen" y la heparina una de dos conductas son las más aplicables.

1. Comenzar con bolo de HNF i/v ajustada al peso y continuar con una infusión de HNF para lograr un aPTT objetivo de 1.5 a 2.5 del valor de control inicial durante al menos 5 días y pasar luego a HBPM ajustada al peso (o HNF s/c ajustada por aPTT).
2. Comenzar y seguir con dosis ajustadas al peso de HBPM s/c (o HNF s/c ajustada por aPTT).⁽²²⁾

Habitualmente la elección de uno u otro régimen se basa en consideraciones clínicas, donde cobra jerarquía la gravedad del cuadro clínico o la sospecha de embolismo pulmonar en la elección del primer régimen. Fuera de esta situación, la HBPM por su perfil de seguridad, efectividad y practicidad es el fármaco de elección.⁽²⁶⁾

Se ha discutido si se debe cambiar la dosis de la HBPM a medida que aumenta el peso de la embarazada. Sin embargo, el volumen de distribución no debería cambiar mucho desde que la heparina no cruza a la unidad fetoplacentaria. En la práctica se acepta que, salvo pesos extremos, no se debería cambiar la dosis.⁽²⁸⁾

Teniendo en cuenta los cambios farmacocinéticos de la HBPM durante el embarazo ya descritos, se recomienda administrarla dos veces por día para asegurar niveles terapéuticos a lo largo de las 24 horas.⁽³⁹⁾

Una de las ventajas del uso de HBPM es que, en la mayoría de los casos, el nivel de anticoagulación, no requiere control de laboratorio. En la práctica esto podría ser necesario, por ejemplo, en caso de pesos extremos. En esta situación se debería medir la actividad pico del anti Xa a las 3 o 4 horas de la dosis matinal y ajustar la HBPM para lograr un nivel de 0.5 a 1.2 U/mL.^(22, 39)

Hemos visto las dificultades que puede tener monitorizar el aPTT en el embarazo. En la práctica se acepta que esta medida se debe realizar en medio de dos dosis.^(22, 28)

Al igual que en población no gestante, la duración del tratamiento será de 3 a 6 meses, pero teniendo en cuenta que deberá permanecer anticoagulada durante todo el em-

barazo y como mínimo 6 semanas luego del parto.^(22, 28) La anticoagulación posparto se podrá realizar con warfarina con un INR objetivo de 2 a 3.⁽²²⁾

Para evitar efectos anticoagulantes durante el parto vaginal o la cesárea y sobre todo en el caso de utilizar anestesia/analgésia neuroaxial, se recomienda suspender el tratamiento 12 horas antes si las dosis son profilácticas y 24 horas antes si las dosis son terapéuticas.^(22, 28) Si el riesgo de ETV fuera muy alto se puede pasar a HNF en infusión i/v y suspenderla 6 horas antes del parto o la anestesia.⁽²²⁾ No se deberá recomenzar la heparinoterapia, que de preferencia será de bajo peso molecular, hasta por lo menos pasadas 3 horas del retiro del catéter epidural.⁽²⁸⁾

Uso de fibrinolíticos

Algunas formas muy graves de enfermedad tromboembólica, se pueden presentar durante el embarazo y poner en severo riesgo el binomio materno fetal. De estas destacan, la trombosis de una válvula protésica y el tromboembolismo pulmonar masivo y/o con repercusión hemodinámica. En estas condiciones el tratamiento es similar al de fuera del embarazo justificándose el tratamiento agresivo de sostén, el uso de fibrinolíticos así como la consideración de cirugía o de filtros cava si fuera del caso.^(50, 51, 64, 65)

Trombosis protésica

El embarazo de mujeres con válvulas protésicas se asocia a alto riesgo de tromboembolismo, mortalidad materna, prematuridad, muerte fetal y neonatal. El riesgo de trombosis protésica depende de la anticoagulación, la posición de la válvula y el tipo de válvula.^(51, 64)

Durante mucho tiempo el tratamiento de elección de una válvula protésica trombosada fue la cirugía. Sin embargo, su alta mortalidad ha hecho explorar otras posibilidades terapéuticas y actualmente es controvertido como conducta inicial. En el embarazo se agrega la mortalidad fetal que puede ser de hasta el 30%.⁽⁶⁶⁾ Por lo tanto el tratamiento trombolítico en la trombosis protésica aparece como una opción de primera línea en el curso del embarazo y se reserva la cirugía para aquellas pacientes que no responden.⁽⁵¹⁾

Tromboembolismo pulmonar masivo

De las opciones terapéuticas disponibles, el tratamiento trombolítico sistémico, podría ser el de elección inicial en el embarazo. El tratamiento trombolítico local requiere de personal y equipos especializados y expone al feto a la fluoroscopia. Además no se ha demostrado que sea mejor que el tratamiento sistémico. La embolectomía tendría una mortalidad materna baja, pero tan alta como de 20 a 40% de pérdidas fetales.⁽⁵⁰⁾

Prótesis valvulares

La anticoagulación de la paciente embarazada con prótesis valvular mecánica es una de las situaciones, de la medicina materno fetal, más controvertidas de las últimas dos décadas. Es sabido que la anticoagulación con dicumarínicos disminuye significativamente el riesgo de trombosis valvular y la embolia periférica en portadoras de prótesis mecánicas, fuera del embarazo. Esto también es así en embarazadas.⁽⁶⁷⁾ Sin embargo, hemos visto que los dicumarínicos son teratogénicos y fetotóxicos. La alternativa de anticoagular con HNF pronto despertó discusiones al presentarse varios informes de complicaciones trombóticas maternas con su uso.⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾ El advenimiento de las HBPM y su mejor perfil de seguridad hizo pensar que eran las candidatas para anticoagular a esta población.⁽⁷⁰⁾ Pero la controversia se encendió nuevamente con el informe de dos muertes maternas, en portadoras de prótesis mecánicas, ocurridas por trombosis valvular en pacientes tratadas con enoxaparina lo que hizo suspender un trabajo prospectivo en curso.⁽⁴⁵⁾ Así, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* desaconsejó el uso de enoxaparina y otras HBPM en las embarazadas con prótesis mecánicas.⁽⁷¹⁾ Incluso el laboratorio que produce la droga aún sigue advirtiendo sobre el uso de la enoxaparina en estos casos.⁽⁷²⁾

La polémica ha hecho que, en Norte América se contraindique la warfarina por el temor a la teratogenia y en Europa se critique esta conducta, argumentándose que la embriopatía warfarínica ha sido sobreestimada, desaconsejándose la anticoagulación con heparinas por el riesgo trombótico materno.^(22, 68)

La séptima Conferencia de Consenso del *American College of Chest Physicians* (ACCP) reconoce la controversia y recomienda una de las siguientes posibilidades:

1. HBPM a lo largo de todo el embarazo ajustada al peso o por nivel de actividad anti Xa o
2. HNF s/c a lo largo de todo el embarazo ajustada a aPTTo
3. HBPM o HNF hasta la semana 13ª, cambiar a warfarina hasta la mitad del tercer trimestre y reiniciar HBPM o HNF hasta el final del embarazo.⁽²²⁾

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores se deberá ser muy estricto en la monitorización del nivel de anticoagulación de estas pacientes. Si se elige HBPM, si está disponible, se preferirá determinar el nivel de factor Xa a las 4 horas de una dosis y el objetivo será 1 a 1.2 U/mL.⁽²²⁾ En el caso de usar HNF el objetivo terapéutico será lograr un aPTT de 2 a 3 veces el control.⁽²²⁾⁽⁴⁴⁾ Si se eligiera el método combinado, durante la administración de warfarina, el objetivo terapéutico será un INR de 2.5 a 3.5.⁽²²⁾

Para las prótesis de bajo riesgo trombótico como son las de nueva generación y sobre todo si están en posición aórtica el

objetivo terapéutico puede bajarse a un INR de 2 a 3, siempre que no haya otros elementos de riesgo, como pueden ser fibrilación auricular, disfunción ventricular o antecedente de ETV.⁽²²⁾⁽⁴⁵⁾

Incluso otros autores han planteado objetivos terapéuticos aún más bajos (INR 2 a 2.5) para las pacientes de menor riesgo. El esfuerzo por bajar las dosis de warfarina se vería justificado por el informe que demuestra que las complicaciones fetales son dosis dependientes y que una dosis diaria de 5 mg o menos de warfarina disminuye significativamente este riesgo.⁽⁴⁴⁾

En el caso de prótesis de alto riesgo trombótico se aconseja agregar AAS en dosis de 75 a 162 mg/día.⁽²²⁾

En el método combinado, se ha observado que el momento del cambio de heparina a warfarina, implica riesgo trombótico, el que se deberá considerar si se elige este régimen.⁽⁴⁵⁾

Por último es fundamental dar información y permitir participar en la decisión a la mujer y su pareja. No obstante ello, y según opinión de expertos, en general la madre elige la anticoagulación con heparina.⁽⁴⁵⁾ En nuestro medio tenemos la misma percepción en cuanto a la decisión materna y si podemos optar, actualmente lo hacemos por la anticoagulación con HBPM que al decir de un panel de expertos, "es la mejor de varias opciones imperfectas".⁽²⁶⁾

Trabajo de parto

Al iniciarse el trabajo de parto es conveniente pasar a heparina i/v continua y suspenderla 3 a 6 horas antes del parto. Si se ha elegido el método combinado, y teniendo en cuenta que esta es una población donde el parto prematuro es más frecuente, se aconseja programar la internación a la semana 35 de gestación para suspender la warfarina y planificar la cesárea en caso que esté indicada.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾ Si el trabajo de parto se desencadenara espontáneamente bajo warfarina, se deberá realizar cesárea de urgencia para evitar el sangrado fetal durante el traumatismo del parto.⁽⁴⁵⁾

Cualquiera sea el régimen elegido y la vía de parto si no hay sangrado significativo a las 4 a 6 horas del alumbramiento se reiniciará la anticoagulación.⁽⁴⁵⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindsay R and Greer I. Thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17(2): 113-6.
2. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance-United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003; 52(2): 1-8.
3. Stewart DE. A broader context for maternal mortality. *CMAJ* 2006; 174(3): 302-3.
4. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.
5. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
6. Togli MR, Nolan TE. Venous Thromboembolism During Pregnancy: A Current Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(1): 60-72.
7. Togli MR and Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *New Engl J Med* 1996; 335(2): 108-14.
8. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
9. Clark P. Changes of hemostasis variables during

- pregnancy. *Semin Vasc Med* 2003; 3(1): 13-24.
10. Ingerslev J. Dramatic changes in haemostasis during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(114S): 85.
 11. Holmes VA. Changes in haemostasis during normal pregnancy: does homocysteine play a role in maintaining homeostasis? *Proc Nutr Soc* 2003; 62(2): 479-93.
 12. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7^a ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005.
 13. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 327: 368-72.
 14. Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk. *Epidemiology* 2006; 17(4): 435-9.
 15. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1623-30.
 16. Nørga B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 922-3.
 17. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Peterson RG, Johnson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981; 58(5 Suppl): 52S-6S.
 18. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women. *N Engl J Med* 1993; 329(17): 1213-18.
 19. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 329-33.
 20. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
 21. Rathmell J, Viscomi C, Ashburn M. Management of Nonobstetric Pain During Pregnancy and Lactation. *Anesth Analg* 1997; 85(5): 1074-87.
 22. Bates SM, Greer IA, Hirsh J and Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-644S.
 23. Larimore WL and Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. *Prim Care* 2000; 27(1): 35-53.
 24. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343(2): 118-26.
 25. Terapéutica antitrombótica. In: Sans-Sabrafen, Besses Raebel, Vives Corrons. *Hematología Clínica*. 4^a ed. Barcelona: Harcourt, 2001; 687-706.
 26. Casele HL. The Use of Unfractionated Heparin and Low Molecular Weight Heparins in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(4): 895-905.
 27. Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(4):1240-5.
 28. Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(1): 57-65.
 29. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: S122-S131.
 30. Dahlman TC, Sjöberg HE, Ringertz H. Bone Mineral Density During Long-Term Prophylaxis With Heparin in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5): 1315-20.
 31. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 862-9.
 32. Dahlman 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(4): 1265-70.
 33. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101(8): 2955-9.
 34. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332(20): 1330-5.
 35. Warkentin TE, Aird WC and Rand JH. Platelet-Endothelial Interactions: Sepsis, HIT, and Antiphospholipid Syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 497-519.
 36. Burrows RF and Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319(3): 142-5.
 37. Ginsberg JA, Crowther MA, White RH and Ortel TL. Anticoagulation therapy. *Hematology* 2001; 339-57.
 38. Weitz JI. Low molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
 39. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 18(5, Part 1): 1113-7.
 40. Greer IA and Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-7.
 41. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J and Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Human Reproduction* 2004; 19(5): 1211-4.
 42. McRae SJ, Ginsberg JS. Initial Treatment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110(Suppl I): I 3-I 9.
 43. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127(9): 804-12.
 44. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6): 1637-41.
 45. Danik S and Fuster V. Anticoagulation in Pregnant Women with Prosthetic Heart Valves. *Mount Sinai J Med* 2004; 71(5): 322-9.
 46. Wesseling J, van Driel D, Heymans HS, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development in school-age children. *Thromb Haemost* 2001; 85(4): 609-13.

47. Clark SL, Porter TF and West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 938-40.
48. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of Thrombolytics for the Treatment of Thromboembolic Disease During Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50(7): 534-41.
49. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-9.
50. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: A case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002; 162(11): 1221-7.
51. Behrendt P, Schwartzkopf B, Perings S, Gerhardt A, Zotz RB, Strauer BE. Successful thrombolysis of St. Jude medical aortic prosthesis with tissue-type plasminogen activator in a pregnant woman: a case report. *Cardiol in Rev* 2002; 10(6): 349-53.
52. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA and Kearon C. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 520-39.
53. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439-44.
54. James A, Jamison M, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): 1311-5.
55. Jordaan DJ, Schoon MG, Nel Badenhorst P. Thrombophilia screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(6): 394-404.
56. James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(1): 59-69.
57. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quéré I, Dauzat M and Marès P. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 376-81.
58. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10(11): 1-110.
59. Brenner BR, Nowak-Gottl U, Kosch A, Manco-Johnson M, Laposata M. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1296-303.
60. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000; 342: 374-80.
61. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1304-18.
62. Antiphospholipid syndrome. *ACOG Practice Bulletin* N° 68. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1113-21.
63. Casele H, Grobman WA. Cost-effectiveness of thromboprophylaxis with intermittent pneumatic compression at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3 Pt 1): 535-40.
64. Ashour ZA, Shawky HA, and Hussein M, Outcome of Pregnancy in Women with Mechanical Valves. *Tex Heart Inst J* 2000; 27(3): 240-5.
65. Kawamata K, Chiba Y. Experience of temporary inferior vena cava filters inserted in the perinatal period to prevent pulmonary embolism in pregnant women with deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2005; 41(4): 652-6.
66. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al.: Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: A systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1643-53.
67. 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: 191-6.
68. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71(2): 196-201.
69. 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(7): 1698-1703.
70. Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, North RA. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3): 633-7.
71. ACOG committee opinion. Safety of Lovenox in pregnancy. Number 276, October 2002. Committee on Obstetric Practice. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79(3): 299-300.
72. Lovenox® enoxaparin sodium injection. Aventis 2006. [en línea]. 2007 [consultado el 6 de febrero de 2007]. Disponible en: www.aventis-us.com/PIs/lovenox.