



Fig. 1. Vía de la proteína C. La trombina (TR), tras unirse a la trombomodulina (TM) en la superficie de las células endoteliales, activa la proteína C (PC). La PC activada (PCa), en la superficie del endotelio (mediante la unión al receptor de la PCa, ERPC) y de las plaquetas, se une con la proteína S (PS) libre (no unida al C4bBP), y degrada los factores Va y VIIIa produciendo factores inactivos Vi y VIIIi. En líneas discontinuas aparecen las reacciones de inhibición de la PCa, y los principales inhibidores: el inhibidor de la PCa (PCI), la α₂AT y la α₂-macroglobulina (α₂M). (Tomada de Mateo et al⁴.)

modulina en la superficie endotelial es susceptible a diversas condiciones patológicas: disminuye por diversos agentes antiinflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1, las endotoxinas bacterianas, la hipoxia, etc.⁴⁻¹⁴.

La proteína S es una glucoproteína dependiente de la vitamina K. Se sintetiza en el hígado, pero también en las células endoteliales y megacariocitos. Se encuentra en el plasma en una concentración de 250-350 nmol. Está formada por un dominio C terminal homólogo a la proteína que une a los andrógenos (*androgen binding protein*), 4 EGF, un dominio sensible a la trombina y un dominio Gla aminoterminal que le facilita su unión al calcio y a la membrana celular. La unión al calcio protege a la proteína S de la degradación por la trombina y, además, induce un cambio de conformación que es necesario para que actúe como cofactor de la proteína C activada (PCa). La interacción con la PCa se cree que se realiza mediante el dominio sensible a la trombina y el EGF. La zona parecida al transportador de andrógenos está relacionada con la unión al C4b binding protein (C4bBP). El C4bBP es una glucoproteína de alto peso molecular reguladora del complemento, reactante de fase aguda, formada por 7 subunidades α idénticas y una subunidad β. Las subunidades α se unen al C4b y la subunidad β a la proteína S. En el

plasma un 5% de proteína S circula libre y posee actividad cofactor Pca. El 60% restante está unido a C4bBP, y en esta forma no participa en la actividad anticoagulante de PCa^{4,12,14-18}.

El mecanismo anticoagulante de la proteína C se inicia cuando se genera una pequeña cantidad de trombina⁴ (fig. 1). Esta se une a la trombomodulina y el complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C unida a los fosfolípidos de la membrana o al receptor endotelial de la proteína C. La PCa, junto con la proteína S y el factor V, que actúan como cofactores, tiene como principal sustrato el factor Va, al que degrada rompiendo dos enlaces: el primero en la Arg 506, que produce una rápida, pero incompleta, pérdida de actividad, y después en la Arg 306, con lo que la inactivación del factor Va es completa. Una alteración en la molécula del factor V relativamente frecuente y asociada a trombofilia es el factor V de Leiden. Consiste en un factor V en el que el aminoácido Arg 506 ha sido sustituido por una Gln y por ello la molécula es más resistente a la degradación por la PCa. El factor VIIIa es también un sustrato para la PCa, pero debido a la inestabilidad del factor VIIIa no parece ser muy relevante desde el punto de vista fisiológico. La proteína S y el factor V actúan de forma sinérgica como cofactores en la degradación del factor Va⁴.

Después de su activación la PCa es lentamente neutralizada por al menos tres inhibidores de proteinasas⁴: el inhibidor de la PCa (PCi), la α_2 -macroglobulina (α_2 -M) y la α_1 -antitripsina (α_1 -AT).

Coagulación y embarazo. Mutación del gen del factor V

La enfermedad tromboembólica venosa es, en los países occidentales, una de las principales causas de mortalidad femenina en la gestación. La aparición de un accidente tromboembólico es, no obstante, un fenómeno relativamente raro, del orden de 0,5-3/1.000 embarazos¹⁹, con una incidencia similar de trombosis a lo largo de la gestación y del posparto²⁰.

Al lado de la estasis venosa, que es el factor predisponente más constante, existe un estado de hipercoagulabilidad relativa a lo largo del embarazo, secundario a un incremento de fibrinógeno y de los factores de la coagulación (II, VII, VIII, X y moderado del factor V), una disminución de los inhibidores de la coagulación (descenso de antitrombina III y proteína C no modificada, pero disminución de la actividad anticoagulante del sistema de la PCa) y caída de la proteína S a partir del fin del primer trimestre, asociado a una disminución de la actividad del sistema fibrinolítico.

Hobisch-Hagen et al²¹ comentan que, a medida que transcurre el período gestacional, así como en el posparto, se produce una serie de alteraciones hemostáticas que, por los resultados analíticos, se asemejan a una coagulopatía intravascular compensada. Estos cambios, como decimos, afectan tanto a las vías intrínseca y extrínseca como al sistema fibrinolítico. En tanto que el aumento de fibrinógeno, factor VII y factor X se mantiene de manera prolongada, el incremento del factor VIII, del antígeno del factor VIII y del factor Von Willebrand alcanza concentraciones máximas en el tercer trimestre²². Los fragmentos 1 y 2 de la protrombina aumentan de forma progresiva durante la gestación y serían los principales responsables del estado de hipercoagulabilidad que se produce²³. Los factores II y V no se modifican, o lo hacen en forma muy moderada. En cambio, se observa una disminución de los factores XI y XIII.

Todas estas modificaciones, en su conjunto, son responsables de un estado de hipercoagulabilidad *in vivo* que se traduce en una elevación progresiva de los marcadores biológicos de activación de la coagulación medidos en el plasma: D-dímeros (se observa en el 60% de los embarazos sobre las 23 semanas de gestación) o productos de degradación de la fibrina y complejo trombina-antitrombina que resulta de la

inactivación de la trombina formada en exceso por la antitrombina III. Además, el riesgo trombótico es particularmente elevado cuando a estas modificaciones fisiológicas se asocian otros factores de predisposición de origen genético (esencialmente los déficit en antitrombina III, proteínas C o S^{22,24}) o adquiridos (presencia de anticuerpos antifosfolípidos). Algunos autores han probado una disminución de la proteína S del 60% respecto a un grupo control a partir de la semana 10 gestacional²³. El sistema fibrinolítico no presenta alteraciones funcionales especialmente destacables, pero se caracteriza por un aumento del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de sus inhibidores (PAI-1 y PAI-2), y los valores de plasminógeno y α_2 -antiplasmina se mantienen²².

Este estado de hecho quedó trastocado o modificado hace unos años por el descubrimiento de una mutación del gen del factor V, de transmisión autosómica dominante, llamado factor Leiden, responsable de una resistencia a la acción anticoagulante de la proteína C activada (RPCa). Se hizo la interesante observación clínica de que algunos pacientes con tromboembolias venosas recidivantes, o de presentación familiar, no presentaban prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) cuando se añadía PCa a su plasma. Es decir, el síndrome RPCa, inicialmente, se definió como un alargamiento insuficiente del tiempo de cefalina más activador en presencia de PCa.

La biología molecular permitió precisar el mecanismo fisiopatológico de la RPCa. Este es el resultado de una mutación puntual del gen del factor V (llamado factor V Leiden y portado por el cromosoma 1) que se sitúa en un punto de clivaje del factor V para la PCa, impidiendo así su acción inactivadora. Este factor V Leiden resiste, pues, a la acción de la proteína C y a una acción procoagulante más duradera que el factor V normal induciendo un estado de hipercoagulabilidad susceptible de trombosis. Esta mutación, una sustitución de la arginina en posición 506 de la cadena pesada del factor V por una glutamina (Arg 506 Gln), ha sido encontrada en más del 95% de los casos de sujetos resistentes a la PCa^{13,18,25-27}. Esta mutación, insistimos, está localizada en el sitio exacto de la acción de la PCa, por lo que no puede, por tanto, ejercer su actividad proteolítica anticoagulante sobre el factor V activado (FVa). Con esto desaparece un sitio donde la PC se separa del factor V, lo que prolonga el efecto trombótico de la activación del factor V.

El análisis de la bibliografía muestra que el aumento del riesgo trombótico asociado a la RPCa es significativo en comparación con un grupo control: del 19 al 41% de los pacientes portadores de la anomalía han

presentado un accidente tromboembólico, frente al 3% de los sujetos indemnes a la mutación²⁷⁻²⁹. Este riesgo, en caso de contracepción oral, se multiplica por 30 para las mujeres portadoras de la mutación en estado heterocigoto y por 50-80 para las mujeres homocigotas³⁰. En el curso del embarazo ese riesgo aumenta y alcanza del 28-60% según la bibliografía^{27,31,32}.

Verspyck et al¹⁸ señalan que la prevalencia de la RPCa es elevada en Europa y en Estados Unidos, puesto que alcanza cotas del 3 al 7%, y Handin¹³ subraya que aproximadamente un 3% de la población de todo el mundo es heterocigota para esta mutación, lo cual puede explicar el 25% de los pacientes que experimentan episodios repetidos de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar.

La herencia conjunta del factor V Leiden y otro defecto de baja penetrancia, como el déficit de proteínas C o S, también tienen efectos aditivos. Se están revaluando muchos estudios anteriores sobre los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a tromboembolias venosas para que se tenga en cuenta esta frecuente mutación¹³.

Todos estos datos justifican, pues, la búsqueda del factor V Leiden en toda paciente gestante que presente una historia personal y/o familiar de flebitis y de embolias pulmonares, conociendo, como hoy se conoce, la gran variedad de expresión de la RPCa.

Métodos de estudio de la coagulación y fibrinólisis: proteína C y resistencia a la proteína C activada

Los métodos para la determinación funcional de la proteína C (PC) se basan en la activación del zimógeno inactivo a serinproteasa activa para después medir la PCa sobre un sustrato. Para activar la PC se puede utilizar el complejo trombina-trombomodulina, que sería el más fisiológico, o venenos de serpiente que tienen la capacidad para romper el péptido de activación y producir PCa. En cuanto a la detección de la PCa, se puede utilizar un sustrato cromogénico, o bien su sustrato natural, que es el factor Va y el VIIIa del plasma. En el primer caso se trata de un método colorimétrico que valora la capacidad de la PCa de romper un sustrato artificial de pequeño peso molecular, y en el segundo de una técnica coagulativa en la que se valora el alargamiento del tiempo de coagulación por la PCa. En el caso de encontrar una disminución de PC por un método funcional, es conveniente dosificarla con un método antigénico para ver si se trata de un defecto de síntesis o tipo I, o de una proteína disfuncional o

tipo II^{4,33}.

Con la técnica resistencia a la proteína C activada (RPCa) se valora la capacidad de la PCa para alargar el tiempo de coagulación de plasma. El método para estudiar esta resistencia consiste en realizar un tiempo de tromboplastina parcial activada en presencia y en ausencia de la PCa exógena. El resultado se expresa en razón del tiempo empleado con PCa respecto al obtenido en ausencia de PCa. Una variante de este método utiliza el plasma del paciente diluido con plasma deficiente en factor V y tiene una gran sensibilidad y especificidad para la detección del factor V Leiden. El test inicial está influido por muchos factores: embarazo, ingestión de anticonceptivos orales, anticoagulantes tipo lupus, valores elevados de factor VIII, etc., lo que hace que proporcione una información adicional de la respuesta del plasma a la PCa a la que aporta el método modificado que sólo indica la presencia o no del factor V Leiden^{4,33}.

La técnica para determinar la mutación factor V Leiden consiste en la detección del cambio del nucleótido 1691 G→A en el gen del factor V, que corresponde en la proteína a un cambio de la Arg 506 por Gln. Como consecuencia, el factor V es más resistente a la degradación por la PCa. El diagnóstico se basa en el análisis de la molécula de ADN, mediante la amplificación por PCR de un fragmento genómico que contiene el nucleótido 1691 G/A y digestión con una enzima de restricción^{4,33}.

OBJETIVO

Aportar nuestra experiencia a propósito de la eficacia y de la tolerancia del tratamiento profiláctico con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el curso de embarazos asociados a esta mutación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Siete mujeres que presentan la mutación factor V Leiden han sido incluidas en nuestro protocolo, después de obtener su consentimiento, y han recibido una tromboprofilaxis con HBMP durante su embarazo y posparto (tabla I).

La edad media de las mujeres era de $29,42 \pm 2,99$ años (27 a 33). Cuatro de ellas eran primigestas, dos secundigestas y una tercigesta. La existencia de la RPCa era conocida antes de la gestación en 4 casos. En los otros tres el diagnóstico se efectuó en el primer trimestre de la gestación.

La búsqueda de la anomalía de la hemostasia se realizó ante los antecedentes personales y familiares. De las 7 mujeres, 5 (71,42%) pertenecían a una familia

TABLA I. Principales datos de las gestantes con resistencia a la proteína C activada

PACIENTE	EDAD	GESTACIÓN	ANTECEDENTES FAMILIARES	ANTECEDENTES PERSONALES	FACTORES DE RIESGO	GENOTIPO
1	28	Primigesta	-	EP	Postoperatorio	N/m
2	27	Primigesta	+	EP (r)	CO	m/m
3	31	Secundigesta	+	-	Postoperatorio	m/m
4	33	Secundigesta	+	Flebitis (r)	CO	m/m
5	29	Primigesta	-	EP	CO	N/m
6	27	Primigesta	+	-	-	m/m
7	31	Tercigesta	+	Flebitis	-	N/m

EP: embolia pulmonar; CO: contracepción oral; N/m: heterocigosis; m/m: homocigosis; r: recidivante.

TABLA II. Resultados en las mujeres con resistencia a la proteína C activada

PACIENTE	INICIO DEL TRATAMIENTO	PARTO (SEMANAS)	MODO DE PARTO	ANALGESIA	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO POSPARTO (SEMANAS)
1	9 semanas de amenorrea	39	Vía vaginal	Peridural	12
2	5 semanas de amenorrea	39	Cesárea	General	12
3	10 semanas de amenorrea	38	Cesárea	General	12
4	6 semanas de amenorrea	40	Cesárea	General	12
5	11 semanas de amenorrea	39	Vía vaginal	Peridural	12
6	6 semanas de amenorrea	38	Vía vaginal	Peridural	8
7	6 semanas de amenorrea	39	Vía vaginal	-	10

trombofílica, pero dos de ellas no habían tenido nunca procesos trombóticos (casos 3 y 6). Por el contrario, de las otras 5 mujeres que habían presentado accidentes tromboembólicos venosos (recidivantes en dos casos), tres tomaban contraceptivos orales en el momento del accidente y en dos de ellas dicho accidente sobrevino en un postoperatorio anterior (caso 1: laparotomía por quiste seroso de ovario; caso 3: cesárea).

Las 7 mujeres no tenían más anomalía constitucional de la hemostasia que la mutación del gen del factor V (antitrombina III, PC y proteína S normales) y no presentaban anticoagulantes circulantes ni anticuerpos anticardiolipinas. Cuatro de ellas (57,14%) eran homocigotas para la mutación y tres (42,85%), heterocigotas (tabla I).

La tromboprolifaxis con HBPM se inició, en las cuatro mujeres cuyo proceso era conocido con anterioridad, en el momento del diagnóstico del embarazo. En las otras tres, el tratamiento se inició entre las semanas 9 y 11 de amenorrea. La terapia consistía en una inyección subcutánea diaria de enoxaparina (40 mg; Clexane®, Rhône-Poulenc-Rorer, Madrid), para mantener una actividad anti-Xa entre 0,3 a 0,4 UI/ml, 3 h después de la inyección.

A cada paciente se le realizó un eco-Doppler venoso de los miembros inferiores antes de iniciar el tratamiento para que dicha exploración sirviera de referencia en caso de trombosis durante el embarazo.

La vigilancia de la eficacia y la tolerancia del tratamiento se basó en un control bisemanal del recuento

plaquetario, asociado a la determinación de la actividad anti-Xa, semanal durante el primer mes de tratamiento, y bisemanal después. Además, de forma mensual se determinaron marcadores de la activación de la coagulación y de la fibrinólisis (D-dímeros y complejos trombina-antitrombina), asociado al estudio de cefalina activada, del tiempo de Quick y de la dosificación de fibrinógeno.

El parto se programó 24 h después del cese del tratamiento con HBMP (enoxaparina), con el fin de efectuar un parto natural y de beneficiarse, si fuera preciso, de una analgesia peridural. Se reanudó el tratamiento en el posparto, durante al menos 8 semanas, es decir, en tanto persiste el estado de hipercoagulabilidad gravídica^{20,27}, y más tiempo en función de los antecedentes y del genotipo.

Se controló, en el momento del nacimiento, el recuento plaquetario de los neonatos.

RESULTADOS (TABLA II)

No se produjo ningún incidente en el curso de los 7 embarazos y, en particular, no se constató ningún accidente hemorrágico o trombótico.

En cuanto a los análisis, no se constató ninguna trombopenia inducida por heparina. A lo largo de cada uno de los tratamientos, los tests de hemostasia estándar (tiempo de cefalina más activador, tasa de protrombina y fibrinógeno) fueron normales en las 4 mujeres en las que se inició tempranamente el trata-

miento con HBPM por conocerse con anterioridad el proceso; se practicó en el puerperio una osteodensitometría, que resultó normal.

En los 7 casos, la inyección diaria de 40 mg de enoxaparina permitió obtener, a lo largo de toda la gestación, una actividad anti-Xa circulante normal, con criterios de eficacia aceptados^{4,27,33}.

En un caso (caso 3) se programó cesárea en la semana 38 por cesárea anterior. En otro caso (caso 2) se programó cesárea a la semana 39 por sospecha de desproporción cefalopélvica. En los otros 5 casos se procedió a maduración cervical con prostaglandinas E₂ vaginales, entre las semanas 38 y 40 de amenorrea, en función de las condiciones cervicales, 24 h después de la última inyección de enoxaparina. Hubo que realizar una cesárea (caso 4) por sufrimiento fetal agudo. El día de la maduración cervical se efectuó una determinación anti-Xa residual, encontrando en cada mujer valores inferiores a 0,05 UI/ml.

No aconteció ninguna hemorragia durante el trabajo de parto o el alumbramiento en los 7 casos, evaluándose las pérdidas hemáticas como normales. En las mujeres en las que se practicó analgesia peridural (casos 1, 5 y 6), ésta se desarrolló sin incidentes. Las tres mujeres sometidas a cesáreas pidieron anestesia general.

El peso medio de los recién nacidos fue de 3.057,14 ± 489,41 g (2.250 a 3.900 g). La puntuación media del test de Apgar fue de 8 al minuto y 10 a los 5 min. No se detectó ninguna manifestación hemorrágica en los neonatos, que presentaron todos un recuento plaquetario normal.

La reanudación de la tromboprofilaxis con HBPM se efectuó 6 h después del parto, con semidosis (20 mg de enoxaparina), para 24 h más tarde volver a la misma dosis instituida en el curso de la gestación. En el posparto hubo, en todas las mujeres, ausencia de accidentes hemorrágicos o trombóticos. En el posparto, las HBPM fueron utilizadas durante una duración total de 8 a 12 semanas, en función de los antecedentes. Durante el posparto el tratamiento permitió obtener, en todas las mujeres, una actividad anti-Xa comprendida entre 0,3 y 0,5 UI/ml.

DISCUSIÓN

El principal objetivo de la terapia con heparina es prevenir la propagación proximal del trombo y la embolización resultante. Esta acción antitrombótica de la heparina tiene varias explicaciones: sirve como cofactor para la antitrombina III, que inhibe la coagulación; puede actuar para modificar la electronegatividad de la superficie endotelial, e inhibir así la

adhesión plaquetaria, y los factores de la coagulación; por último, puede producir la libertad del activador endógeno del plasminógeno desde el endotelio³⁴⁻³⁶. El riesgo de una embolia recurrente después del tratamiento anticoagulante con heparina aumenta hasta 15 veces cuando el nivel de anticoagulación fue insuficiente dentro de las primeras 24 h de tratamiento^{34,35,37}.

La heparina no fraccionada (HNF) es un glucosaminoglucano cuyas cadenas contienen una secuencia repetitiva de unidades disacáridas formadas por un ácido urónico y una glucosamina. Los residuos de glucosamina y ácidos urónicos pueden estar sulfatados y acetilados en mayor o menor medida. La heparina comúnmente utilizada en clínica posee tres radicales sulfato por unidad disacárida, lo que le confiere una fuerte carga negativa. La HNF presenta cadenas de longitud muy diversa, variando su peso molecular entre 3 y 50 kd, lo que corresponde a 10 de 167 unidades de sacárido, si bien predominan las formas de peso medio, alrededor de 1 kd (unos 50 sacáridos)³⁶.

Las HBPM se obtienen a partir de las HNF, mediante despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos, lo que da lugar a fragmentos de heparina, que presentan un peso molecular entre 2 y 9 kd, que corresponde a un número de sacáridos por cadena de entre 7 y 30, con un valor medio de 5 kd (17 sacáridos)^{36,38}.

Desde hace numerosos años, la heparina cálcica (HNF comúnmente utilizada) se considera el anticoagulante más fiable y más seguro durante la gestación, especialmente en los tres primeros meses y el noveno mes porque, a diferencia de los anticoagulantes orales, no pasa la barrera placentaria^{27,35,36,39}.

En las mujeres embarazadas con riesgos tromboembólicos, Togli y Weg⁴⁰ recomendaban una profilaxis con una heparina cálcica iniciada lo más pronto posible, en el curso de la gestación, a razón de 7.500 a 10.000 UI de heparina cálcica dos veces al día. No obstante, el riesgo trombótico presente a lo largo del embarazo y durante el posparto impone duraciones de profilaxis largas y rigurosas^{27,35,40}. Por otra parte, aunque, como decimos, la heparina no atraviesa la barrera placentaria, su uso se puede asociar a secuelas fetales no desdeñables³⁹. En una revisión de 135 casos publicados, se registraron un 12% de mortinatos, un 20% de nacidos pretérmino y los dos tercios restantes sin complicaciones³⁹, aunque parece que hay autores que opinan que la mayoría de las complicaciones fetales se desarrollaron en mujeres con otros trastornos médicos³⁵. Después de excluir los casos en los que la enfermedad materna u otros fármacos contribuyeron a los efectos indeseables fetales, Nageotte et al⁴¹ identi-

TABLA III. Datos comparativos de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) comercializadas en España

PRODUCTO	MÉTODO DE FRAGMENTACIÓN	MASA MOLECULAR MEDIA (D)	RAZÓN ANTI-Xa/ANTITROMBINA	VIDA MEDIA EN PLASMA (MIN)
Bemiparina	Química	3.600	8,0/1	246
Dalteparina	Ácido nitroso	5.000	2,0/1	129
Enoxaparina	Bencilación y fragmentación alcalina	4.500	3,9/1	154
Nadroparina	Ácido nitroso	4.300	3,6/1	147
Tinzaparina	Heparinasa	4.500	1,9/1	111

Tomada de Martínez Brotons³⁶.

ficaron un pronóstico del 13%, en comparación con el 32%, ya referido, de Hall et al³⁸. Esto es favorable en relación con un resultado fetal adverso superior al 30% de los embarazos tratados con anticoagulantes orales³⁵. Asimismo, un estudio de LeClerc e Hirsh⁴² sugirió que, si no existen trastornos maternos importantes, la heparina es segura desde el punto de vista fetal. Un estudio comparativo final de la profilaxis prenatal con heparina frente a ausencia de tratamiento indicó sólo un ligero aumento en la morbilidad fetal⁴³. Por tanto, hasta el momento hay divergencias de los efectos adversos sobre el pronóstico fetal³⁵.

A la vista de lo expuesto, la revisión de la bibliografía parece indicar que la utilización de HBPM, en estas situaciones de riesgo tromboembólico, presentaría numerosas ventajas frente al uso de heparina estándar.

Efectivamente, las HBPM permiten obtener una actividad antitrombótica eficaz con una sola inyección subcutánea diaria, en la gran mayoría de los casos en razón de una biodisponibilidad y de una vida media de eliminación prolongada de 3 a 4 veces superior en comparación con la heparina estándar⁴⁴. Por otra parte, como comentan otros autores^{36,38}, para la potenciación del efecto antitrombina se requieren cadenas con al menos 18 sacáridos que pueden unirse, a la vez, a las moléculas de antitrombina y de trombina formando un complejo temario. Debido a este hecho, las HBPM, que tienen un gran contenido en cadenas de menos de 18 sacáridos, poseen una capacidad para potenciar la función anti-Xa de la trombina superior a la de la potenciación de la inhibición de la trombina^{36,38} (tabla III). El pico máximo de la actividad anti-Xa se sitúa 3 a 4 h después de la inyección y es proporcional a la dosis inyectada^{27,36,38,45}.

Las HBPM contienen cadenas cortas pentasacáridas que, fijándose sobre la antitrombina III, permiten una inactivación del factor X activado (acción anti-Xa) suficiente para impedir la formación de trombina (acción antitrombótica). Estas cadenas cortas no son, sin embargo, suficientes para inactivar la trombina por intermedio de la antitrombina III: no habrá, pues

alargamiento del tiempo de cefalina activada (TCA), de donde se deduce un riesgo hemorrágico teóricamente menor que con una heparina estándar y una disminución de la vigilancia biológica. Además, las HBPM tienen menor afinidad que la HNF por el cofactor II de la heparina, el factor plaquetario 4, el factor VIIIIR y el endotelio vascular, hechos que se asocian con menos frecuencia con complicaciones hemorrágicas^{36,46,47}.

Estas circunstancias y facilidades de uso permiten una mejor aceptabilidad y observancia para un tratamiento prolongado, máxime si lo es a título preventivo^{27,35,36}.

Las HBPM carecen de efectos teratógenos en el animal^{47,48} y no atraviesan la barrera placentaria^{35,36,46,49,50}. Existe una experiencia mínima con estas heparinas en el embarazo^{35,36,46,50}, pero parecen efectivas y seguras durante el mismo. Priollet et al⁵¹ las utilizaron con buenos resultados para el tratamiento de la trombosis venosa en el embarazo, mediante un régimen de dosis subcutánea única después de la anticoagulación intravenosa continua estándar de la fase aguda inicial.

En comparación con la heparina estándar, los riesgos de trombopenia inducida están disminuidos con la utilización de HBPM y son de menor gravedad cuando aparecen^{27,52}. Con las HBPM las formas moderadas de trombopenia (recuento por debajo de 150×10^9) son 5 veces menos frecuentes que con las HNF y las graves son de aparición excepcional^{36,52}. Parece oportuno recordar, aquí y ahora, que cuando se produce una trombopenia inmune secundaria al uso de HNF o HBPM el tratamiento de elección hoy día es la hirudina recombinante (lepirudin)^{36,53}, que no presenta reacción cruzada alguna con las heparinas y permite una anticoagulación eficaz. Lo que aún no está claro es si la HBPM puede sustituir a la no fraccionada cuando, por el uso de ésta, se ha desarrollado trombopenia, ya que según algunos autores existe una reactividad cruzada importante entre las dos formas^{46,52,54}.

Se conoce que el riesgo de osteoporosis inducido por la heparina después de su utilización durante lar-

go tiempo, sobre todo en la gestación, no es desdeñable^{27,35,55-58}. En un estudio prospectivo controlado, Dahlman et al⁵⁵ evaluaron a 70 mujeres tratadas con heparina durante el embarazo. Un 17,14% de ellas desarrollaron osteopenia diagnosticada mediante radiografías convencionales de la columna vertebral y la cadera. Un 2,85% sufrió fracturas vertebrales por compresión. Hay dos pacientes (2,85%) que sufrieron fracturas y habían sido tratadas con dosis profilácticas elevadas con heparina subcutánea (25.000-30.000 UI/día) durante 9 y 27 semanas, respectivamente. No obstante, la magnitud de la osteopenia no se correlacionó con la dosis ni la duración del tratamiento con heparina⁵⁵, contrariamente a un estudio retrospectivo anterior, de De Swiet et al⁵⁹, quienes habían llegado a la conclusión de que la osteopenia se correlaciona con la dosis de heparina y no representa una reacción por idiosincrasia. Otros autores⁶⁰⁻⁶² observaron osteopenia con dosis más bajas, de tan sólo 10.000-18.000 UI/día, durante un uso de 12 semanas. El 70% de las pacientes del estudio de Dahlman et al⁵⁵ evolucionaron hacia una remineralización ósea normal en 612 meses, y las mujeres con enfermedad más grave se habían recuperado a los 24 meses.

Parece que las HBPM disminuyen el riesgo de osteoporosis^{27,35,36}, pero sus efectos sobre la densidad ósea, después de su utilización de larga duración en la mujer gestante, no han sido aún comprobados con exactitud. Monreal et al⁶³, que compararon el uso de heparina no fraccionada subcutánea con la HBPM en pacientes con tromboembolismo venoso, probaron que después de los tres y los 6 meses de tratamiento la densidad mineral ósea disminuyó en ambos grupos del estudio, pero el grupo de HBPM tuvo una tasa menor de fracturas óseas. Melissari et al⁴⁹ comprobaron una ausencia de modificación de la densidad ósea, en tanto que Nelson-Piercy et al⁶⁴ observaron una disminución de la masa ósea en más del 30% de las pacientes, sin que por otra parte se presentaran signos clínicos de osteoporosis. En cualquier forma, y como ya se ha apuntado, éste es un fenómeno reversible^{27,55,65}. La osteoporosis inducida por heparina puede prevenirse con la administración concomitante de gluconato de calcio a la dosis de 1,5 g/día^{58,66}.

Barjot et al²⁷, que prefieren la utilización de las HBPM a las convencionales en las situaciones de alto riesgo –como es esta que nos ocupa de resistencia a la proteína C–, argumentan que las HBPM tienen un menor riesgo de hemorragia en el curso de actos quirúrgicos como las cesáreas, o en el curso del trabajo de parto, o en el alumbramiento y en el puerperio, y sin necesidad de interrumpir el tratamiento antes del comienzo del trabajo de parto^{27,64,65,67}. Estos^{27,64,65,67} y

otros autores⁶⁸⁻⁷² han demostrado la inocuidad de las HBPM, a dosis preventivas, en los actos quirúrgicos con anestesia locorregional. Pattee y Penning⁷³ recomiendan que cuando se administran dosis profilácticas de heparina es mejor posponer el bloqueo neuroaxial hasta 4 h después de la última dosis. Reiteramos que estamos hablando de dosis profilácticas, puesto que las dosis terapéuticas de heparina contraindican la anestesia locorregional, a menos que se suspenda la heparina y se obtenga una cifra normal de TPT.

Una posible complicación de las HBPM son las lesiones cutáneas, de tipo urticariforme, muchas veces en la vecindad del punto de inyección, atribuibles a contaminantes del fármaco, o de tipo necrótico, más raras^{27,36}. Se ha descrito la inhibición en la síntesis de aldosterona en el tratamiento con heparina, que suele carecer de importancia clínica, siendo los casos de hipoadosteronismo excepcionales, y más en el uso profiláctico de este fármaco³⁶.

Actualmente existen pocos estudios clínicos que traten sobre la inocuidad de las HBPM en el marco de la prevención trombótica en la mujer embarazada. No obstante, Barjot et al²⁷ opinan que aunque el número de pacientes incluidos todavía no es muy grande, las publicaciones al respecto muestran que la relación beneficio-riesgo es satisfactoria a las dosis recomendadas para obtener una actividad anti-Xa eficaz, que como demuestran los estudios es alta^{27,49,64,67,74}.

La posología óptima diaria eficaz está aún sujeta a discusión, y no existen hasta el momento estudios aleatorizados que comparen diferentes dosis de HBPM en el marco de la trombofilaxis durante el embarazo.

Los estudios de Barjot et al²⁷ y Nelson-Piercy et al⁶⁴ demuestran una ausencia de correlación entre los niveles de actividad anti-Xa y la edad gestacional, argumento esgrimido para no modificar la dosis en el curso del embarazo, una vez alcanzado el equilibrio en dicha actividad. Algunos autores^{64,65,67}, no obstante, han tenido que adaptar secundariamente su esquema terapéutico, pasando de una dosis diaria de 20 mg a 40 mg de enoxaparina por día, dosis, recomendada en la prevención tromboembólica en los sujetos considerados de «alto riesgo trombótico»^{36,75}, y modificar las dosis en función de la actividad anti-Xa. Por lo que hasta ahora conocemos por la bibliografía, la asociación de una gestación y de la mutación del factor V Leiden debe considerarse de alto riesgo trombótico^{14,25-27,29-32,76-79}, por lo que parece razonable adoptar la actitud de iniciar la profilaxis con 40 mg de enoxaparina.

También se discuten las fechas del inicio y de la finalización de la profilaxis. A la vista de los datos de

la bibliografía sobre el riesgo temprano de trombosis venosa en el curso de la gestación²⁰, que es notable en las mujeres que presentan la mutación⁷⁸⁻⁸⁰, parece oportuno recomendar la prevención lo más pronto posible, es decir, en el primer trimestre del embarazo^{27,29}. Además, en el curso del posparto, se ha comprobado que las modificaciones fisiológicas de la hemostasia persisten al menos durante 6 semanas, lo que hace recomendable imponer un período mínimo de tratamiento en aquellas mujeres que, por añadidura, presentan una anomalía trombógena de la hemostasia²⁷. Es preciso destacar, sin embargo, que aún no existe consenso sobre la actitud ante una RPCa y las dosis profilácticas a utilizar en el posparto, teniendo en cuenta, por otra parte, que siempre es posible usar antivitaminicos K, en particular la warfarina, sobre todo en casos de duración prolongada (más de 8-10 semanas) de tratamiento profiláctico.

Barjot et al²⁷ opinan que el esquema terapéutico debe ser adoptado de forma individual, en función de la gravedad de los antecedentes tromboticos personales y familiares ligados a cada paciente, lo que permite establecer dos situaciones clínicas del posparto: a) ausencia de antecedentes tromboembólicos personales y presencia de la mutación en estado heterocigoto: HBPM, una inyección diaria a la dosis preventiva de 40 mg de enoxaparina durante un mínimo de 6 semanas; si la mutación está presente en estado homocigoto, la profilaxis se prolongará hasta las 8 semanas, y b) antecedentes tromboticos venosos: HBPM a dosis curativas (2 inyecciones diarias de 40 mg de enoxaparina) durante las 4 primeras semanas del posparto, después a la dosis preventiva de una inyección por día durante un mínimo de 4 semanas, que deben ser 8 semanas en caso de accidentes recidivantes y/o graves (embolia pulmonar, trombosis extensas) o de mutación en estado homocigoto.

El esquema, en opinión de Barjot et al²⁷, permite evitar las trombosis en esta población de alto riesgo.

CONCLUSIÓN

Parece que la resistencia a la PCa ligada a la mutación del factor V Leiden actualmente se considera como la causa más frecuente de trombofilia familiar^{13,14,18,26-32,76-79,81}.

Es preciso pensar en este proceso, y buscarlo sistemáticamente, ante antecedentes tromboembólicos familiares y/o personales, antes del inicio de una posible gestación para, de esta forma, iniciar una tromboprofilaxis eficaz. Schneider et al⁷⁹, muy recientemente, opinan que tal vez no esté justificado realizar el cribado a toda la población, pero sí estiman reco-

mendable pensar en el proceso ante dichos antecedentes y realizar pruebas genéticas a los familiares y a la progenie en el caso en que se diagnostique específicamente a alguien.

Lo que sí parece adecuado, sabida la existencia de RPCa, es iniciar tempranamente la profilaxis y proseguir con la misma en el posparto.

La utilización de HBPM, con una inyección única diaria, permite obtener una eficacia comparable a la de la heparina estándar, una excelente tolerancia materna y fetal, así como una enorme simplicidad de vigilancia y utilización.

Queda, no obstante, por establecer un consenso sobre la posología eficaz, sobre el momento óptimo del inicio de la terapia tromboprofiláctica y validar la utilización de los marcadores biológicos de la coagulación en la vigilancia del riesgo trombotico en la gestación, a fin de adoptar una postura más individualizada y menos estricta²⁷.

RESUMEN

Estudiamos las posibilidades de utilización en el curso de la gestación de una heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en pacientes que presentaban resistencia a la proteína C activada, ligada a la mutación factor V Leiden, que es la anomalía constitucional de la hemostasia más frecuente en Europa.

Efectuamos un estudio prospectivo de 3 casos heterocigotos y 4 homocigotos, pertenecientes a una familia trombofílica y/o que habían presentado accidentes tromboembólicos a menudo graves y recidivantes, tratados desde el diagnóstico establecido con una inyección diaria de 40 mg de enoxaparina.

No constatamos ningún accidente tromboembólico ni accidente hemorrágico en el curso del embarazo, del posparto o en los recién nacidos. Después del parto, las heparinas de bajo peso molecular se continuaron administrando durante un período de 8 a 12 semanas en función de la importancia de los antecedentes y del estado alélico de los pacientes. Se ha realizado una revisión de la bibliografía a este respecto.

Este estudio prospectivo parece confirmar la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular, así como su excelente tolerancia materna y fetal, al menos comparable a las de las heparinas estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system. Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77:1-43.
2. Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemos* 1997;77:

- 408-23.
3. Van Boven HH, Lane D. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* 1997;34:188-204.
 4. Mateo J, Santamaría A, Borrell M, Sonto JC, Fontcuberta J. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S, editores. *Hematología Clínica*. 4.ª ed. Madrid: Harcourt, 2001; p. 597-618.
 5. Comp PC, Jacoks M, Ferrell GL. Activation of protein C in vivo. *J Clin Invest* 1982;70:127-34.
 6. Mammen E. Congenital coagulation disorders. *Semin Thromb Hemost* 1983;9:1-10.
 7. Estelles A, García-Plaza I, Dasi A. Severe inherited «homozygous»? Protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* 1984;52:53-9.
 8. Caldwell DC, Williamson RC, Goldsmith JC. Hereditary coagulopathies in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28:53-81.
 9. Morrison AE, Walker IO, Black WP. Protein C deficiency presenting as deep venous thrombosis in pregnancy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1077-80.
 10. Kane WH, Davie EW. Blood coagulation factors V and VIII: Structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood* 1988;71:539-44.
 11. Trauscht Van Horn JJ, Capeless EL, Easterling TR, Bovill EG. Pregnancy loss and thrombosis with protein C deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:968-72.
 12. Rigby FB, Nolan TE. Coagulopatías hereditarias en el embarazo. *Clin Obst Gin. México, Interamericana* 1995;38: 475-90.
 13. Handin RI. Trastornos de la coagulación y trombosis. En: Fauci AS; Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JP, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. I. 14.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; p. 843-50.
 14. Tejerizo López LC, Tejerizo García A, Gómez Serrano M, Borrego Estella V. Gestación: trombofilias hereditarias. *Rev Gin Obst* 2000;1:276-84.
 15. Malm J, Laurell M, Dahlbäck B. Changes in the levels of vitamin K dependent protein C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and contraception. *Br J Haemost* 1988;68:437-42.
 16. Bithell TC. Thrombosis and antithrombin therapy. En: Lee G, editor. *Wintrobe's clinical hematology*. II. 9.ª ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; p. 1515-46.
 17. Mann KC. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:165-74.
 18. Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Borg JY, Marpeau L. Thrombophilies constitutionnelles et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;20:227-9
 19. Barbour L, Pickard MD. Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995;86:621-33.
 20. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Buller HR, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of gestation. *Thromb Haemost* 1992;67:519-20.
 21. Hobis-Hagen P, Mörtl M, Schobersberger W. Hemostatic disorders in pregnancy and the peripartum period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;111:216-7.
 22. Abella E, Pedro C, Salinas R. Aspectos hematológicos en medicina interna. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S, editores. *Hematología clínica*. 4.ª ed. Madrid: Hurconst, 2001; p. 778-82.
 23. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberien S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31-6.
 24. Malm J, Laurell M, Nilson IM, Dahlbäck B. Thromboembolic disease, critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68:7-13.
 25. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to active protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J med* 1994;330: 517-22.
 26. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risk for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Int med* 1997;127(Suppl):896-903.
 27. Barjot P, Beucher G, Le Querrec A, Derlon-Borel A, Herlicoviez M. Résistance à la protéine C activée et grossesse: thromboprophylaxie par les héparines de bas poids moléculaire. *H Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:544-8.
 28. Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briët E, Vandembroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-6.
 29. Cadroy Y, Sié P, Boneu B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. *Blood* 1994;83:2008-9.
 30. Vandembroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma P, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis on oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
 31. Bokarewa MI, Bremme K, Blombäck M. Arg 506 Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996;92:473-8.
 32. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Jang H, Varner MW, Ward K. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:883-6.
 33. NCCLS document H21-A. Collection, transport and preparation of blood specimens for coagulation assays. Approved guidelines H21-A. Vilanova PA, NCCLS 1986;6(20).
 34. Carter BL. Therapy of acute thromboembolism with heparin and warfarin. *Clin Pharm* 1991;10:503-7.
 35. Witlin AG, Mercer BM. Trastornos trombóticos. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al, editores. *Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo*. 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana 2000; p. 1789-808.
 36. Martínez Brotons F. Terapéutica antitrombótica. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, Castillo Cofiño R, Woessner Casas S, editores. *Hematología Clínica*. Madrid: Harcourt, 2001; p. 687-706.
 37. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a «standard care» nomogram. *Ann Intern Med* 1993;119:874-80.
 38. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998;114 (Suppl):485-510.
 39. Hall JG, Panli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68:138-43.
 40. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108-4.
 41. Nageotte MP, Freeman RK, Garite HI, Block RA. Anticoagulation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141: 472-7.
 42. Le Clerc JR, Hirsh J. Venous thromboembolic disorders.

- En: Burrow GN, Ferris TF, editors. Medical complications during pregnancy. Philadelphia: WB Saunders, 1988; p. 204-31.
43. Howell R, Fidler J, Letsky E, De Swiet M. The risk of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: A controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:1124-8.
 44. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1952;305:913-20.
 45. Hoppensteadt D, Jeske W, Fareed J, Bermes EW Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6(Suppl 1): 57-64.
 46. Cziraky MJ, Spinler SA. Low-molecular-weight heparin for the treatment of deep-vein thrombosis. *Clin Pharm* 1993;12:892-7.
 47. Fejgin MD, Lourwood DL. Low-molecular-weight heparins and their use in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1994;49:424-30.
 48. Bertoli D, Borelli G. Peri and postnatal, teratology and reproductive studies of a low molecular weight heparin in rats. *Drug Research* 1986;36:1260-3.
 49. Melisari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kanthou C, Pemberto K, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;68:652-6.
 50. Rasmussen C, Wadt J, Jacobsen B. Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1994;47:121-6.
 51. Priollet P, Roncato M, Aiach M. Low-molecular-weight heparin in venous thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1986;63:605-9.
 52. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewo P, Roberts R, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
 53. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle K, Kemkes-Mathes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999;99:73-80.
 54. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;20:1374-7.
 55. Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long term heparin treatment: A radiological study postpartum. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:221-5.
 56. Chesney RW, Specker BL, Minouni F, McKay CP. Mineral metabolism during pregnancy and lactation. En: Coe FL, Favus MJ, editors. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press, 1992; p. 383-402.
 57. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, Loverde ME, Heddleston LN, Lear JL, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:862-9.
 58. Scorza WE, Smulian JC. Enfermedades del hueso y el cartílago durante el embarazo. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 200; p. 1601-16.
 59. De Swiet M, Dorrington Ward P, Fidler P. Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone demineralization. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:1129-33.
 60. Araskog D, Askens L, Lehmann. Low 1,25-dihydroxyvitamin D in heparin induced osteopenia. *Lancet* 1980;2:650.
 61. Howell R, Fidler J, Letsky EA. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: A controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:1124-8.
 62. Griffiths HT, Liu DTY. Severe heparin osteoporosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 1984;60:424-9.
 63. Monreal M, Lafoz E, Olive A. Comparison of subcutaneous antenatal heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-12.
 64. 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;176:1062-8.
 65. Dahlman T, Sjöberg FIE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1315-20.
 66. Laros RK. Thrombotic disease. En: Laros RK, editor. Blood disorders in pregnancy. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986; p. 225-46.
 67. Dulitz M, Pazner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E. Low molecular weight during pregnancy and delivery: preliminary experience with pregnancies. *Obstet Gynecol* 1966;87:380-3.
 68. Odooom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidural. *Anaesthesia* 1983;83:154-9.
 69. Scott DB, Hibberd BM. Serious non-fatal complications associated with extradural block in obstetric practice. *Br J Anaesth* 1990;64:537-41.
 70. Wille-Jørgensen LN, Rasmussen LS. Lumbar regional anaesthesia and prophylactic anticoagulant therapy. Is the combination safe? *Anaesthesia* 1991;46:633-7.
 71. Bergqvist D, Lindblad B, Mätzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia. Is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:605-9.
 72. Douglas MJ, Ballem PJ. Trastornos hemorrágicos. En: Gambling DR, Douglas MJ, editores. Anestesia obstétrica y trastornos poco frecuentes. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000; p. 327-53.
 73. Pattee CL, Penning DH. Obstetrical analgesia in a parturient with antithrombin III deficiency. *Can J Anaesth* 1993;40: 507-11.
 74. Sturridge F, De Suite M, Letsky E. The use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:69-71.
 75. Bergqvist A, Hollbösh T, Bergqvist D, Mätzsch T, Burmark U. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with low dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surgery* 1988;75:888-91.
 76. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-6.
 77. Hallaz M, Senderowicz J, Cassel A. Activated protein resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:889-93.
 78. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinmann N. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
 79. Schneider DJ, Steyn PS, Mansvelt EPG. Factor V Leiden mutation and the risk thrombo-embolic disease in pregnancy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:197-8.
 80. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, Fox EA, Porfman DM, Ewenstein BM, et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996;131: 1145-8.
 81. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activa-