

EMBARAZO EN PACIENTES ANTICOAGULADAS CON WARFARINA SÓDICA

Dr. Luis Carlos Razzeto Ríos

Departamento de Cirugía de Torax. Hospital Nacional Instituto Peruano de Seguridad Social. Lima-Perú

RESUMEN

Se realizó el seguimiento de 7 embarazos en 6 pacientes anticoaguladas con Warfarina Sódica que padecieron reemplazo valvular mecánico entre enero de 1980 y diciembre de 1986; a fin de determinar el riesgo de la madre y el feto por el uso de los cumarínicos en todo el embarazo.

Fue considerado: el inicio del tratamiento, historia Gineco-obstétrica previa, duración del tratamiento, drogas usadas, adecuado control y término del embarazo, así como seguimiento a los recién nacidos.

Se presentaron dos abortos espontáneos (28.57^o/o); un óbito fetal (14.28^o/o), el nacimiento de 2 niños con anomalías congénitas y 2 embarazos más en actual evolución.

En todos los embarazos se presentó ginecorragia, incrementándose el riesgo de Aborto en un 100^o/o.

Las asociaciones del tratamiento anticoagulante durante el embarazo con las anomalías congénitas, demuestra sus efectos teratógenos.

Es reportado el PRIMER CASO A NIVEL MUNDIAL de Condrodisplasia Punctata y SITUS INVERSUS TOTALIS, asociado al uso de Warfarina Sódica, durante el embarazo.

asociado al uso de Warfarina Sódica, durante el embarazo.

SUMMARY

From January 1980 to December 1986 we carried out the study of seven pregnancies in six patients treated with anticoagulants (Warfarin Sodium) who suffered from mechanical replacement in order to determine the risk of the mother and the fetus because of the use of Coumarin Compounds during all the pregnancy period.

During this study above mentioned the following items were considered: The beginning of the treatment, the previous obstetric history, duration of the treatment, drugs used, the adequate control and termination of the pregnancy and the close attention of the newly born as well.

We had two spontaneous abortions (28.57^o/o), a fetal óbito (14.28^o/o), the birth of two children with congenital anomalies and two more pregnancies in current evolution.

Vaginal bleeding was present during all the pregnancies we attended, and the risk of abortion increased to 100^o/o.

The associations of anticoagulant treatment during pregnancy with congenital anomalies, show its teratogens effects.

We report the FIRST CASE AT WORLD LEVEL of Condrodysplasia Punctata and SITUS INVERSUS TOTALIS, associated with the use of Warfarin Sodium, during pregnancy.

INTRODUCCION

Aproximadamente una paciente embarazada de un grupo de 80, sufre de alguna afección cardíaca (1). Las cardiopatías, comprenden una de las mayores causas de mortalidad materna, pero debido a los recientes avances con Cirugía Cardiovascular, el Obstetra está más predispuesto a encontrar y prevenir un mayor número de estas pacientes, que nunca hubieran llegado a la edad reproductiva años atrás.

El embarazo en mujeres con válvula protésica es peligroso, principalmente, a causa de los problemas originados por los anticoagulantes orales.

Los derivados de la Cumarina son necesarios para la prevención de tromboembolismo y para evitar la mortalidad materna, sin embargo, tienen un efecto teratogénico y hemorrágico en el feto, el cual se refleja en una morbi-mortalidad fetal elevada. Empero, no realizar el tratamiento expone a la madre a un alto riesgo de complicaciones embólicas (2 y 3).

En 1966, DiSaia (4) reportó el caso de un niño con

múltiples anomalías congénitas, nacido de una madre que había recibido Coumadin (Warfarina Sódica) en el transcurso de su embarazo. Desde entonces, pocos reportes de niños afectados, cuyas madres habían tomado Coumadin durante su período de gestación han aparecido en la literatura mundial (5 y 6).

El interés por realizar el presente trabajo, fue investigar el comportamiento materno-infantil de las pacientes que gestaron con prótesis valvular mecánica y tratamiento anticoagulante.

MARCO TEORICO

El descubrimiento de los anticoagulantes orales comenzó con el reconocimiento de una enfermedad hemorrágica en el ganado de Norteamérica en la década del '20. La tendencia hemorrágica fue debida a la disminución en la actividad de la protrombina de la sangre, seguida de un consumo inapropiado de una hierba muy dulce, el trébol. El agente responsable es el dicumarol-3,3' metileno (4-hidroxycumarina), muy estudiado en la década del '40.

Muchos derivados cumarínicos con actividad anticoagulante han sido sintetizados; sin embargo, la droga mayormente usada es el Cloruro de Sodio de Warfarina, emparentado con la Vitamina K, lo que le confiere una acción competitiva con esta (7 y 8).

El mecanismo de acción de la Cumarina es dependiente de un proceso que se asemeja a envolver una membrana, lo cual ocurre dentro del hepatocito, antes que la inhibición directa de la Vitamina K dependa del sistema de la carboxilasa. Así, en pacientes tratados con anticoagulantes, o en los que existe deficiencia de Vitamina K, los factores funcionalmente dañados están presentes en la circulación, interfiriendo las reacciones de coagulación y produciendo un efecto inhibitorio o anticoagulante.

Los anticoagulantes orales atraviesan la barrera placentaria y tienen un efecto anticoagulante en el feto. Este a término, posee una concentración más baja que los factores de la coagulación dependientes de la Vitamina K en comparación con el adulto. No sorprende, entonces, que la terapia con Cumarina en la gestante, en algún momento del embarazo, produzca un riesgo significativo de hemorragia en el feto (9).

En la práctica, el test de Tiempo de Protrombina es satisfactorio para el control de los anticoagulantes orales y menos costoso que el Trombotest. La dosis generalmente aceptada, es la que mantiene el Tiempo de Protrombina de la paciente entre 2 y 2.5 veces el valor del control normal (10).

Los reportes clínicos en relación al efecto teratógeno de la Warfarina Sódica, demostraron su teratogenicidad, a nivel de los cartílagos nasales, con depresión del tabique nasal, pequeño orificio nasal, atresia de coanas, dismorfismos en la mitad de la cara. Hipoplasia de los huesos largos, graneado de la columna vertebral, anormalidades oftalmológicas como: atrofia óptica, cataratas, microftalmia y ojos prominentes. Retardo mental e hipotonía son igualmente manifestados, en relación al Síndrome de Condrodisplasia Punctata (11 y 12).

La Condrodisplasia Punctata fue, primeramente, descrita en 1914 por Conradi (13), quien la consideró como una forma de Condrodisplasia fetal hipoplástica. Desde entonces, otros nombres como Enfermedad de Conradi, Enfermedad de Conradi-Hunermann, Condrodisplasia Congénita Calcificada, o Condrodisplasia Calcárea fetal, han sido usados.

El diagnóstico debe ser sospechado en pacientes que presentan nariz aplanada, hipertelorismo, paladar hendido, cuello corto y estatura pequeña. Los signos menos frecuentes son: cataratas, atrofia óptica, rash cutáneo, anomalías renales y enfermedad congénita cardíaca (14).

La causa de Condrodisplasia Punctata es desconocida.

Muchos casos esporádicos han sido reportados, en los que había alguna evidencia de existir un factor genético (15, 16 y 17).

Spranger, et al, creen que el tipo Conradi-Hunermann es probablemente una mutación dominante, pero que la heterogeneidad genética y la influencia de factores ambientales no pueden ser excluidas.

La Warfarina Sódica está asociada a Condrodisplasia Punctata y desarrollo anormal de cerebro y cara. Este fármaco puede causar los mencionados defectos, en una proporción de alrededor del 30% en las pacientes tratadas entre las 6 y 11 semanas de gestación (18). La exposición, en el segundo y tercer trimestres, pueden también ir

seguidas de anomalías oculares y cerebrales (3). La tasa de Abortos, aumenta aproximadamente al doble (19).

En pacientes con prótesis valvular mecánica, la gran eficacia de la Warfarina Sódica probablemente justifique su uso hasta las tres últimas semanas de gestación; a pesar del riesgo de anomalías congénitas.

El interés por llevar a cabo el presente trabajo, es demostrar que la Warfarina Sódica administrada durante todo el embarazo en pacientes anticoaguladas por prótesis valvular mecánica, tiene efecto teratógeno. Asimismo, demostrar que la ingestión de estos anticoagulantes eleva la posibilidad de aborto en las gestantes.

MATERIAL Y METODOS

Desde enero de 1980 a diciembre de 1986, en el Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 68 pacientes de sexo femenino, todas fértiles, padecieron reemplazo valvular mecánico. Las edades de las mismas fluctuaron entre 19 y 43 años, con un promedio de ± 33.10 años. Posteriormente, gestaron 6 pacientes entre 21 y 45 años, con una edad promedio de ± 29 años. Ninguna tenía antecedente de patología Gineco-obstétrica y todas recibieron anticoagulación oral con Warfarina Sódica, a las dosis promedio de ± 4.5 mg diarios durante todo el embarazo.

Se controló la anticoagulación, midiendo el Tiempo de Protrombina; que sirvió como parámetro para regular la dosis.

Todas las pacientes, así como los productos de la gestación, han sido seguidas desde el episodio inicial hasta Julio de 1987. El seguimiento se realizó por visita clínica de la paciente al hospital, o en su defecto, se le visitaba en su domicilio. En el caso de los infantes, se utilizaron exámenes auxiliares y visita a médicos especialistas, cuando fue necesario.

RESULTADOS

EDAD: 7 embarazos fueron seguidos en 6 pacientes anticoaguladas por reemplazo valvular mecánico, presentando al momento de la gestación un promedio de edad de ± 29 años (mínimo 21 y máximo 45 años).

REEMPLAZO VALVULAR: 5 de 6 pacientes (83.33%) tuvieron antecedentes de Fiebre Reumática. En la paciente del Caso 6, la causa es desconocida (Tabla No. 1).

A 4 de las 6 pacientes (66.66%) se les substituyó la válvula Mitral y a las 2 restantes (33.33%), la válvula Aórtica (Tabla No. 2).

TIEMPO DE ANTICOAGULACION DESDE EL REEMPLAZO VALVULAR HASTA EL INICIO DEL EMBARAZO. (Cuadro No. 1): Todas las pacientes recibieron tratamiento anticoagulante (Warfarina Sódica) desde el tercer día del post-operatorio, con un promedio de ± 21.85 , hasta el momento del inicio del embarazo (mínimo 5 y máximo 55 meses).

CLASE FUNCIONAL (NEW YORK HEART ASSOCIATION) Y RITMO CARDIACO DURANTE LA GESTACION. (Cuadro No. 1): Todas las pacientes presentaron ritmo sinusal al momento del embarazo; 5 con Clase Funcional I (NYHA) y una paciente (caso 1) con Clase Funcional II, la

que posteriormente desarrolló fibrilación auricular a las 28 semanas de gestación. A las 15 semanas de gestación (caso 5) presentó Clase Funcional II.

La paciente del Caso 2, quién presentó Clase Funcional I en su primera gestación, paso a la Clase II a las 16 semanas de su segunda gestación.

HISTORIA OBSTETRICA PREVIA AL REEMPLAZO VALVULAR: De las 6 pacientes, 3 (50%) tuvieron un total de 8 gestaciones previas al reemplazo valvular. (Tabla No. 3). Todas terminaron en parto eutócico vaginal, y ninguna presentó hemorragia en el período de alumbramiento. No hubo muertes neonatales, ni malformaciones congénitas. No se realizaron operaciones cesáreas ni se atendieron partos instrumentados.

Durante el embarazo, ninguna presentó complicaciones y tampoco se registraron decesos.

HISTORIA OBSTETRICA DESPUES DEL REEMPLAZO VALVULAR: Después del reemplazo valvular se presentaron 7 embarazos, de los cuales 5 llegaron a concluir y 2 están en actual desarrollo (casos 2 y 6).

Dos embarazos (28.57%) terminaron en Aborto espontáneo (casos 3 y 4), ambas a la 7.5 semanas de gestación.

Tres de los 7 embarazos concluyeron en parto vaginal (42.85%); uno de los cuales necesitó instrumentación (Fórceps Simpson) (caso 2).

Nacieron una niña a las 36 semanas de edad gestacional (caso 1), un niño de 40 semanas de edad gestacional (caso 2) y un óbito fetal a las 32 semanas de gestación (caso 5). Tabla No. 3.

Los 2 recién nacidos vivos presentaron anomalías congénitas (casos 1 y 2).

La paciente del Caso 2 desarrolla en la actualidad su segunda gestación después del reemplazo valvular. (ver foto 1).

TIEMPO DE PROTROMBINA DURANTE LA GESTACION: El estudio del Tiempo de Protrombina varió entre 13.4" a 34" (caso 5) con un promedio de ± 18.4 ", con tiempo control de 12".

COMPLICACIONES EN LAS MADRES: Todas las pacientes durante el embarazo manifestaron ginecorragia. Dos tuvieron Aborto espontáneo (casos 3 y 4). La paciente del Caso 3, presentó Insuficiencia Cardíaca y fibrilación auricular a las 4 semanas de gestación, requiriendo digitálicos. La paciente del Caso 1, tuvo amenaza de parto inmaduro a las 28 semanas de gestación, y desarrolló fibrilación auricular, por lo que fue hospitalizada, recibiendo manejo adecuado. En la paciente del Caso 5, se presentó Insuficiencia Cardíaca, a las 16 semanas de gestación, administrándosele digitálicos y beta-bloqueadores, pero su embarazo finalizó en óbito fetal a las 32 semanas de gestación.

La paciente del Caso 2, en su segunda gestación presentó epistaxis a las 15 semanas de gestación. Los partos vaginales fueron inducidos, siendo bien tolerados. (Tabla No. 4). Una paciente (caso 1) presentó hemorragia moderada en el período de alumbramiento y necesito extracción manual de la placenta. Presentó, posteriormente, anemia aguda y embolia pulmonar, siendo transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos.

No se presentó tromboembolia durante la gestación ni hemorragia severa.

HALLAZGOS Y SEGUIMIENTO DE LOS RECIEN NACIDOS VIVOS:

CASO 1: Una niña, nacida de parto eutócico del 16 de junio de 1984, a las 36 semanas de edad gestacional con un APGAR de 8 puntos al minuto; y 9 a los 5 minutos. De 3140 gr. (75° percentil para 36 semanas), midió 48 cm. (50° percentil para 36 semanas), su perímetro cefálico fue 34.5 cm. (90° percentil para 36 semanas) y perímetro torácico 29.5 cm. (Cuadro No. 2a).

Con agenesia de pabellón auricular izquierdo, con conducto auditivo externo no permeable y hemangioma en mejilla derecha. Al quinto día de nacida, presentó ictericia (persistiendo por 9 días), el sexto día su bilirrubina total fue 13.14 mg. (Bd: 0.85 y Bi: 12.24 mg) con Coombs no reactivo.

A los 2 meses pesó 4600 gr. y midió 57 cm. (50° percentil para 2 meses), perímetro cefálico 39 cm. (75° percentil para 2 meses), perímetro torácico 38 cm. (Cuadro 2b). Al año y medio de edad, se trata el hemangioma.

A los 3 años, es nuevamente evaluada, encontrándose un perímetro cefálico de 50 cm. (50° percentil para 3 años), mide 93 cm. (25° percentil para 3 años) y perímetro torácico 55 cm.— con Agenesia de pabellón auricular izquierdo y conducto auditivo externo no permeable. La placa radiográfica (incidencia de Down) demuestra Agenesia de oído medio e hipoplasia de mastoides izquierdos. Además, se observa hemangioma de 3x3 cm. en mejilla derecha, y pirámide nasal corta y aplanada. (ver fotos 2, 3 y 4).

Su desarrollo psicomotriz es normal, no se evidencia retardo mental ni alteraciones oftalmológicas.

No se evidencian alteraciones genito-urinarias (Cuadro No. 3).

CASO 2: Niño de 3150 gr., nacido de parto distócico instrumentado a término, con APGAR de 8 puntos al minutos y 9 a los 5 minutos; el 22 de enero de 1985.

Nació con 3150 gr. (50° percentil para 40 semanas), midió 49.5 cm. (50° percentil para 40 semanas, perímetro cefálico 34.5 cm. (75° percentil para 40 semanas) y perímetro torácico 29 cm. (Cuadro No. 2a).

Al segundo día de nacido, presentó ictericia, con hemoglobina de 18.6 gm/100 ml y Coombs: 1 \pm .

A las 24 semanas de vida, presentó Infección Respiratoria Aguda moderada.

A las 30 semanas de vida es nuevamente evaluado, encontrándose pliegue nasolabial por Agenesia de cartílago cuadrado septal de la nariz, con paladar hendido. A los 30 meses de edad, es más notoria anomalía de nariz; notándose corta, aplanada y con orificios nasales pequeños. Además, fonatría anormal, pie plano y Situs Inversus Totalis, confirmado radiológicamente. (ver fotos 5, 6 y 7) (Cuadro No. 3).

Sus otros controles fueron: pesó 14 Kg., midió 88 cm. (50° percentil para 30 meses de edad), perímetro cefálico 49 cm. y perímetro torácico 53 cm. (Cuadro No. 2b). El examen oftalmológico fue negativo y no se evidencian alteraciones del Sistema Nervioso Central.

SEGUIMIENTO A LAS MADRES: Todas las pacientes se siguen controlando por los Servicios de Cardiología y

Cirugía Cardiovascular del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. No se han realizado recambios valvulares y todas continúan anticoaguladas con Warfarina Sódica.

DISCUSION

Ha sido sugerido que la Warfarina Sódica, anticoagulante competitivo de la Vitamina K, tiene efecto teratogénico en algunos embriones y tejidos embrionarios.

La teratogenicidad de la Warfarina ha sido evidenciada por múltiples reportes clínicos (4, 5 y 7).

El interés de realizar el presente trabajo, fue, demostrar el efecto teratogénico de la Warfarina Sódica (cumarínico), en los casos reportados anteriormente.

Los reportes clínicos en relación al efecto teratogénico de la Warfarina Sódica, demostraron su teratogenicidad a nivel de los cartilagos nasales, y de los huesos largos, así como retardo mental en relación al Síndrome de Condrodisplasia Punctata.

El diagnóstico debe ser sospechado en pacientes que presentan: nariz aplanada, hipertelorismo, paladar hendido, cuello corto y estatura pequeña. Los signos menos frecuentes son: cataratas, atrofia óptica, rash dérmico, anomalías renales y enfermedad congénita cardíaca (14).

En el caso 2, la madre ingirió Warfarina Sódica, hasta su 37^o semana de gestación. Posteriormente, se anticoagulo con Heparina. El infante presentó, agenesia del cartilago cuadrado septal de la nariz, paladar hendido, pie plano, en relación a los casos mencionados en la literatura mundial. Lo más saltante es la presencia de SITUS INVERSUS TOTALIS, demostrado tanto clínica como radiológicamente (ver foto 7).

Este hecho constituiría el PRIMER CASO REPORTADO A NIVEL MUNDIAL, en relación al uso de Warfarina Sódica durante el embarazo.

Se ha asociado el Síndrome de Condrodisplasia Punctata a anomalías cardiovasculares, en el cual un caso estuvo relacionado con canal atrioventricular (14).

En el Caso 1, la madre, portadora de prótesis valvular mecánica y que hasta las 35 semanas de gestación recibió Warfarina Sódica, tuvo una niña con agenesia del pabellón auricular izquierdo y conducto auditivo externo, con pirámide nasal corta y aplanada. Radiológicamente (incidencia de Down) se aprecia Agenesia del oído medio e hipoplasia de mastoides izquierdos. Paralelamente se aprecia hemangioma en mejilla derecha (ver fotos 2, 3 y 4).

Estos últimos hallazgos no han sido reportados hasta la actualidad en relación al uso de la Warfarina Sódica (Coumadin).

Existe un riesgo sustancial de anomalías congénitas en los hijos de madres que tomaron Warfarina Sódica durante el embarazo. En estudios realizados anteriormente, se ha podido determinar que los abortos aumentan aproximadamente al doble en pacientes anticoaguladas por cumarínicos durante todo su embarazo (19). Esto concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo. Por esta razón, las indicaciones para la anticoagulación con Warfarina Sódica en pacientes, que son o planean convertirse en gestantes, deberían ser cuidadosamente revisadas.

En conclusión, toda mujer con válvula protésica mecánica y tratada con base en anticoagulantes orales, que decida tener descendencia, deberá ser informada de los posibles efectos teratogénicos que podrían resultar en la nueva vida que desea gestar.

CLASE FUNCIONAL (NEW YORK HEART ASSOCIATION) Y RITMO CARDIACO DURANTE LA GESTACION. (Cuadro No. 1

TABLA 1
Etiología de lesión valvular

| ETIOLOGIA | Nº de pacientes | % |
|------------------|-----------------|--------|
| Fiebre reumática | 5 | 83.33 |
| Desconocida | 1 | 16.66 |
| Total | 6 | 100.00 |

TABLA 2
Reemplazo valvular

| VALVULA | Nº de pacientes | % |
|---------|-----------------|--------|
| Mitral | 4 | 66.66 |
| Aórtica | 2 | 33.33 |
| Total | 6 | 100.00 |

TABLA 3
Historia Gineco-obstétrica antes y después del reemplazo valvular

| VARIABLE | Historia Gineco-obstétrica | |
|----------------------------|----------------------------|-------------|
| | Antes RV* | Después RV* |
| Nº de pacientes | 3 | 6 |
| Nº de embarazos | 8 | 7 |
| aborto espontáneo | 0 | 2 (28.57%) |
| parto vaginal | 8 (100%) | 2 (28.57%) |
| parto con fórceps | 0 | 1 (14.28%) |
| operación cesárea | 0 | 0 |
| Nº de recién nacidos vivos | 8 (100%) | 2 (28.57%) |
| a término | 8 (100%) | 1 (50%) |
| prematureo | 0 | 1 (50%) |
| malformaciones | 0 | 2 (100%) |
| Natimortos | 0 | 1 (14.28%) |
| Mortalidad Neonatal | 0 | 0 |
| Mortalidad Materna | 0 | 0 |

* RV = reemplazo valvular

TABLA 4
Complicaciones en las madres

| | Nº | % |
|------------------------|----|------|
| Total de embarazos | 7 | 100 |
| Complicaciones | | |
| ginecorragia | 7 | 100 |
| aborto espontáneo | 2 | 28.6 |
| óbito fetal | 1 | 14.3 |
| epistaxis | 1 | 14.3 |
| insuficiencia cardíaca | 2 | 28.6 |
| fibrilación auricular | 2 | 28.6 |

CUADRO I
Pacientes anticoaguladas que gestaron

| Caso | Edad (años) al RV | Operación | Intervalo desde RV al inicio de la gestación (meses) | Embarazo Clase NYHA y ritmo | Tipo de parto |
|------|-------------------|-----------|--|-----------------------------|------------------------------------|
| 1 | 27 | RVM | 10 | 2, RS FA | vaginal pretérmino |
| 2* | 20 | RVM | 5 25 | 1, RS 2, RS | vaginal a término con fórceps - |
| 3 | 43 | RVM | 22 | 1, RS FA | - |
| 4 | 28 | RVA + AM | 25 | 1, RS | - |
| 5 | 27 | RVM | 11 | 2, RS | vaginal pretérmino óbito fetal |
| 6 | 19 | RVA | 55 | 1, RS | - |

* Esta paciente presentó dos embarazos

RV = reemplazo valvular RVM = reemplazo valvular mitral
RS = ritmo sinusal AM = anuloplastia mitral
RVA = reemplazo valvular aórtico
NYHA = New York Heart Association Funcional Class

CUADRO IIb
Seguimiento de niños con anomalías congénitas

| Variable | Niños con anomalías congénitas | |
|--------------------|--------------------------------|----------|
| | Caso 1 | Caso 2 |
| Edad | 36 meses | 30 meses |
| Peso | 13 kg | 14 kg |
| Talla | 93 cm | 88 cm |
| Perímetro cefálico | 50 cm | 49 cm |
| Perímetro torácico | 55 cm | 53 cm |

CUADRO III
Anomalías congénitas en niños por Warfarina Sódica

| Caso | Anomalías congénitas |
|------|--|
| 1 | Agenesia de pabellón auricular izquierdo y conducto auditivo externo no permeable. Agenesia de oído medio e hipoplasia de mastoides izquierdos. Hemangioma en mejilla derecha. Pirámide nasal corta y aplanada. |
| 2 | Agenesia de cartilago cuadrado septal de la nariz. Paladar hendido. Pie plano. Situs Inversus Totalis. |

CONCLUSIONES

- El uso de la Warfarina Sódica (Coumadin), durante la gestación, produce efectos teratógenos.
- Se reporta el PRIMER CASO EN EL MUNDO DE: Condrodisplasia Punctata y SITUS INVERSUS TOTALIS; asociado al uso de Warfarina Sódica, durante el embarazo.
- Se reportan las siguientes asociaciones: Agenesia del pabellón auricular con Agenesia del oído medio e hipoplasia del mastoides, más hemangioma en mejilla; como probables efectos de la Warfarina Sódica, las que no han sido reportadas anteriormente.
- Toda paciente que durante su período gestal ingiera Warfarina Sódica, tendrá un 100% de posibilidad de amenaza de aborto y como consecuencia de esto, el porcentaje de aborto en estas pacientes será elevado.
- A todas las pacientes en edad fértil que reciben anticoagulación oral, se les debería advertir del efecto teratógeno de la Warfarina Sódica en el embarazo.

BIBLIOGRAFIA

- Ueland, K.; Tatum, H.J.; and Metcalfe, J.: Pregnancy and Heart valves: Report of Successful Pregnancies With Starr-Edwards Aortic Valves, *Obstet Gynec* 27: 257-260 (Feb) 1966.
- Bauxbaum, A.; Aygen, M.; Shahin, W.; Levy, M.; and Ekerling, B.: Pregnancy in patients with prosthetic heart valves. *Chest* 59: 639-642, 1971.
- Hall, J.; Paull, R.; and Wilson, K.: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy *Am J Med* 68: 122-140, 1980.
- DiSala, P.J.: Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis. *Obstet Gynec* 28: 469, 1966.
- Kerber, I.; Warr, O.; and Richardson, C.: Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve. *J.A.M.A.* 203: 223, 1968.
- Pettifor, J.; and Benson, R.: Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr* 86: 459, 1975.
- Becker, M.; Genleser, N.; Finegold, M.; Miranda, D.; Spackman, T.: Chondrodysplasia Punctata. Is Maternal Warfarin Therapy a Factor? *Am J Dis Child* 129: 356-359 (March) 1975.
- Krauer, B.; and Krauer, F.: Drug Kinetics in Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics* 2: 167, 1977.
- Oakley, C.; and Doherty, P.: Pregnancy in Patients after valve replacement. *Br Heart J* 38: 1140, 1976.
- Filimore, S.; and McDevitt, E.: Effects of Coumarin Compounds on the fetus. *Annals of Internal Medicine* 73: 731-735, 1970.
- Shaul, W.; and Hall, J.: Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am J Obstet Gynec* 127: 191-198, 1977.
- Hill, R.; and Stern, L.: Drugs in Pregnancy: Effects on the Fetus and Newborn. *Drugs* 17: 182, 1979.
- Conrad, E.: Vorzeitigen Auftreten von Knochen und Elgenartigen Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia totalis hypoplastica. *Histologische und Röntgenuntersuchungen. Z Kinderheilkd* 80: 86-97, 1914.
- Tasker, W.; Mairi, A.; and Gold, A.: Chondrodystrophia calcificans congenita (dysplasia epiphysialis punctata): Recognition of the clinical picture *Am J Dis Child* 119: 122-127, 1970.
- Spranger, J.; Oplitz, J.; and Bidder, U.: Heterogeneity of Chondrodysplasia Punctata. *Humangenetik* 11: 190-212, 1971.
- Fraser, F.; and Scriber, J.: A hereditary factor in Chondrodystrophia calcificans congenita. *N Engl J Med* 250: 272-277, 1954.
- Smith, D.; et al: Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1970 p. 210.
- Iturbe-Alessio, I.; Fonseca; Mutchinik, O., et al Anticoagulants and Pregnancy. *N Engl J Med* 315: 1390-3, 1986.
- Pritchard, J.; Mac Donald, P.; and Gant, N.: *Williams Obstetrics*, ed 17. United States, 1985, p. 731-736.