

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**USO DE ANTICOAGULANTES EN ENFERMAS EMBARAZADAS,
EN LAS QUE SE HAN IMPLANTADO
PROTESIS VALVULARES CARDIACAS DE STARR EDWARDS**

CARLOS IBARRA-PÉREZ *

Ocho enfermas con prótesis cardiacas de Starr Edwards se embarazaron mientras recibían cumarínicos. El anticoagulante se continuó hasta el término del embarazo en cinco y se suspendió en una. Dos enfermas con antecedentes de complicaciones obstétricas continuaron recibiendo anticoagulantes durante episodios de sangrado vaginal y abortaron. Otro episodio de amenaza de aborto se controló con la suspensión temporal de anticoagulantes. Se usó heparina como droga adyuvante durante el puerperio de dos enfermas. El dipiridamol se usó como droga adyuvante o alterna durante el embarazo, parto o puerperio de cinco enfermas. Seis enfermas tuvieron hijos normales. No hubo complicaciones en tres productos a los que se aplicó fórceps, a pesar de prevalecer tiempos de protrombina "terapéuticos" en las madres de dos de ellos. No hay evidencia suficiente para sugerir esterilización o suspensión rutinaria de anticoagulantes durante el embarazo, en enfermas con prótesis cardiacas de Starr

* Hospital de Enfermedades del Tórax, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Edwards. Las mujeres embarazadas, con prótesis cardíacas de Starr Edwards, pueden tener hijos normales si se controla cuidadosamente el uso de anticoagulantes.

Cada día es mayor el número de enfermos a los que se implantan prótesis valvulares cardíacas y que requieren del uso prolongado, frecuentemente de por vida, de drogas que actúan sobre la coagulación sanguínea e impiden trombosis a nivel de la prótesis y sus consecuencias. Para ello se emplean dos tipos de drogas: los cumarínicos, warfarín y acenocumarina especialmente, que tienen efecto sobre la formación del llamado "trombo rojo", y los antiagregadores plaquetarios que actúan sobre la formación del llamado "trombo blanco"; el que más se emplea de éstos es el dipiridamol¹⁻⁶.

Se considera que el efecto cumarínico es satisfactorio cuando el tiempo de protrombina está prolongado de 1.5 a 2.5 veces el valor, en segundos, del control.¹ Una dosis de aproximadamente 400 mg. diarios de dipiridamol es suficiente para lograr efecto antitrombótico en los enfermos con prótesis valvulares cardíacas⁷⁻¹⁰.

Estudios recientes han demostrado que la frecuencia de embolias sistémicas en enfermos con prótesis cardíacas, es menor cuando se emplean ambos tipos de drogas que cuando se usan independientemente.^{7, 10}

Entre los enfermos con prótesis cardíaca hay numerosas mujeres en edad de concebir. Aunque posiblemente no sea recomendable que se embaracen,¹¹ un buen número de ellas desea hacerlo y otras se embarazan accidentalmente. El hecho es que estas enfermas, embarazadas, con prótesis valvular cardíaca, que reciben anticoagulantes por vía bucal, re-

quieren de un manejo especial que ha preocupado a los médicos durante los últimos años; se adoptan conductas variadas por lo que respecta al uso continuo o suspensión de los medicamentos, duración y calidad del tratamiento, uso de drogas antitrombóticas durante el parto y otros factores.¹²⁻²⁸

Este trabajo comunica la experiencia personal del autor en el manejo de ocho enfermas embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, con referencia especial al uso de drogas antitrombóticas. Seis pacientes fueron estudiadas en el Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, y dos en el Centro Médico Nacional del mismo Instituto, en la ciudad de México.

Material clínico

Ocho mujeres de 22 a 38 años fueron operadas por lesiones valvulares reumáticas (cuadro 1). En todas se implantaron prótesis de Starr Edwards. La enferma 3 fue operada en un sanatorio privado, el resto en hospitales del IMSS en la ciudad de México. En las primeras cuatro enfermas se usaron prótesis mitrales modelo 6 100, 6 120 en la quinta y séptima, 6 120 mitral y 1 260 aórtica en la sexta, y 1 260 aórtica en la octava.

Las enfermas 2, 5 y 6 habían tenido abortos espontáneos antes del implante de la prótesis. La enferma 3 tuvo un aborto provocado tres años después de operada y sufrió una embolia cerebral coincidiendo con la suspensión de los anticoagulantes. La enferma 4 había

Cuadro 1 Casuística

Caso	Edad (años)	Cirugía	Historia obstétrica	Anti-coagulante	Parto	Suspensión de anticoagulante	T. de trombina durante el parto (porcentaje)	Heparina	Dipiridamol
1	27	3.XI.67 Mitrál	Gesta I Para 0	Acenocumarina	9.II.70 Vaginal	1 día antes a 2 días después	24	Postparto	No
2	28	24.XI.67 Mitrál	Gesta VII Para IV Aborto II	Acenocumarina	19.II.70 Vaginal	1 día antes a 2 días después	35	No	No
3	22	3.VI.65 Mitrál	Gesta II Para 0 Aborto I	Acenocumarina	1.II.71 Cesárea	2 días antes a 3 días después	90	Postparto	Desde la semana 2 durante cesárea, pos parto
4	38	6.VI.68 Mitrál	Gesta VIII Para VII *	Acenocumarina	14.IV.71 Vaginal	Desde la semana 13 a 2 días después	100	No	Desde la semana 1 parto, postparto
5	27	13.VI.70 Mitrál	Gesta VI Para IV Aborto I	Acenocumarina	10.VII.71 Vaginal	1 día antes a 2 días después	65	No	No
6	31	30.X.70 Mitrál y aórtica	Gesta III Para I Aborto I	Acenocumarina	15.VI.71 Aborto	No	?	—	Desde 31.X.70
7	28	24.II.67 Mitrál	Gesta IV Para II Aborto I	Warfarín	22.II.72 Aborto	No	37	No	Desde la sexta semana parto, postparto
8	23	14.V.71 Aórtica	Gesta IV Para III	Acenocumarina Warfarín	2.III.72 Vaginal	4 días antes a 1 día después	100	No	Desde la semana 2 parto, postparto

* Incluye un parto prematuro.

tenido un parto prematuro con producto macerado de aproximadamente 23 semanas, bajo la acción de anticoagulantes prescritos para una prótesis implantada 23 meses antes; no se hizo autopsia del producto. La enferma 7 tuvo una embolia cerebral 25 meses después de operada, estando sujeta a anticoagulación en límites terapéuticos y quedó con moderada afasia motora y sensorial; diez meses después tuvo un aborto de aproximadamente 10 semanas, todavía con anticoagulación adecuada. Las enfermas 1, 2, 5, 6 y 7, estaban bajo el cuidado de nuestro servicio, haciéndose control de tiempo de protrombina a intervalos de 2 a 8 semanas y manteniendo su valor alrededor del 20 por ciento de actividad (de 2 a 2.5 veces el valor del control en segundos, método de Quick)^{1, 20-32a}. Las otras enfermas fueron referidas al servicio de cirugía por la presencia de embarazo o complicaciones del mismo.

Manejo durante el embarazo

La enferma 7 recibía warfarín en el momento de la concepción, las demás recibían acenocumarina.

Cuando se diagnosticaba el embarazo o la enferma quedaba bajo control estricto, se medía el tiempo de protrombina cada una o dos semanas, tratando de mantener su valor próximo a 30 a 35 por ciento de actividad (1.5 veces el valor del control). De acuerdo a sus condiciones se practicaron electrocardiogramas, radiografías de tórax con protección pélvica y fonomecanocardiogramas cada vez que fue necesario; se indicó evitar esfuerzos físicos y traumatismos sobre el útero³³.

La enferma 1 suspendió los anticoagulantes de la semana 28 a la 34 por

hematuria persistente. La enferma 2 los suspendió dos veces por periodos de tres días en cada ocasión, en las semanas 11 y 19, por amenaza de aborto y extracciones dentarias, respectivamente. La enferma 3 recibió anticoagulantes y 300 mg. diarios de dipiridamol por vía bucal a partir de la vigésima semana. La enferma 4 suspendió los anticoagulantes a partir de la décima tercera semana, dado el antecedente de parto prematuro bajo la acción de anticoagulantes; desde entonces, hasta el momento del parto, recibió 300 mg. diarios de dipiridamol. La enferma 6 recibió acenocumarina y 300 mg. diarios de dipiridamol después del implante de la prótesis; no se sospechó la presencia de embarazo y no se tomaron precauciones especiales. Las enfermas 7 y 8 recibieron cumarínicos y 450 mg. diarios de dipiridamol a partir de la 6a. y 29a. semanas, respectivamente. La enferma 8 había tomado anticoagulantes a dosis bajas, sin control adecuado de protrombina, hasta la semana 28; en la semana 29 hubo necesidad de suspender los anticoagulantes durante 36 horas, por sobredosificación y prolongación del tiempo de protrombina a más de cinco veces el valor del control.

Manejo durante el parto y el puerperio

En las enfermas 1, 2, 3, 5 y 8, se intentó disminuir la dosis de cumarínico cerca de la fecha esperada del parto, dando la última dosis de 24 a 96 hs. antes del mismo.

Las enfermas 1 y 3 recibieron 5 000 U de heparina endovenosa cada 4 a 8 hs. a partir del primer día del postparto, durante 24 a 48 hs. La enferma 3 recibió

30 mg. de dipiridamol endovenoso diluido en soluciones, durante la operación cesárea y cada 8 hs. durante 3 días.

Los anticoagulantes orales se reiniciaron de 24 a 72 hs. después del parto en las enfermas 1, 2, 3, 4, 5 y 8, y se continuó con dipiridamol en las enfermas 3, 4 y 8.

Resultados

Únicamente la enferma 5 no tuvo complicaciones (cuadro 2). Las enfermas 1 y 4 tuvieron episodios de insuficiencia cardíaca y fueron tratadas con digital, diuréticos, restricción de sal y reposo. Ambas tenían fibrilación auricular pero no se intentó realizar cardioversión.

Las enfermas 1 y 2 presentaron toxemia gravídica, una grave y la otra mo-

derada; se les trató con diuréticos, restricción de sal y reposo. La enferma 1 tuvo hematuria persistente, a partir del riñón izquierdo, demostrada por cistoscopia y urografía excretora, en la semana 30 de embarazo, y que ameritó suspensión de anticoagulantes de la semana 28 a la 34.

La enferma 2 tuvo amenaza de aborto alrededor de la undécima semana y se le practicó odontectomía en la semana 19; en ambas ocasiones se suspendieron los anticoagulantes durante tres días. También tuvo ruptura prematura de membranas 24 horas antes del trabajo de parto.

La enferma 3 tuvo varios episodios de taquicardia sinusal y edema pulmonar alrededor de la décima octava semana; respondió a tratamiento con digital, diuréticos por vía endovenosa y reposo.

Cuadro 2 Resultados del embarazo en ocho enfermas con prótesis de Starr Edwards

Caso	Complicaciones durante el embarazo	Complicaciones del parto y puerperio	Producto		
			Sexo *	Peso (gramos)	Observaciones
1	Insuficiencia cardíaca, toxemia severa, hematuria	Utero hipotónico, hemorragia, hematoma, dehiscencia de episiotomía	f	1 660	Fórceps, T.P. 100% ‡
2	Amenaza de aborto, odontectomía, toxemia leve, ruptura prematura de membranas	No	m	2 760	Fórceps, T.P. 100%
3	Taquicardia sinusal, edema pulmonar	Cesárea	f	3 030	T.P. 100%
4	Insuficiencia cardíaca	No	f	3 000	—
5	No	No	f	2 360	—
6	Insuficiencia cardíaca. Aborto	—	—	—	—
7	Aborto	—	—	—	—
8	Prolongación del tiempo de protrombina en una ocasión (más de 5 veces el valor del control)	No	m	3 460	Fórceps, T.P. 100%

* f = femenino; m = masculino

‡ T.P. = tiempo de protrombina.

La enferma 6, con prótesis mitral y aórtica estaba en insuficiencia cardíaca leve en el momento de la concepción. Se atribuyó la amenorrea a insuficiencia cardíaca y no se hicieron estudios para diagnóstico precoz de embarazo; continuó tomando anticoagulantes una vez que había iniciado sangrado vaginal, para el que consultó a otro servicio, en el que se le practicó legrado uterino, sin suspender los anticoagulantes. No se hizo autopsia del producto.

La enferma 7 había tenido una embolia cerebral y un aborto después del implante de la prótesis, ambos episodios en presencia de niveles terapéuticos de anticoagulación. El diagnóstico de su último embarazo, fuera de su matrimonio, se hizo oportunamente y se manejó según los principios señalados; abortó dos días después de iniciar sangrado vaginal, para el que no recibió tratamiento ni suspendieron los anticoagulantes, los que estaban en límites terapéuticos; se sospecha que esta enferma se provocó el aborto dados sus antecedentes.

La enferma 8 tuvo prolongación del tiempo de protrombina a más de cinco veces el valor del control durante la semana 29; se suspendió el anticoagulante durante 36 horas y se dio vitamina K₁.

En las enfermas 3 y 4 se sospechó mal funcionamiento de la válvula debido a edema pulmonar o insuficiencia cardíaca, disminución de la intensidad de los ruidos de la prótesis y fonomecanocardiogramas anormales. El curso clínico no confirmó esa sospecha.

Complicaciones durante el parto y el puerperio

Cinco enfermas tuvieron parto vaginal,

bajo anestesia general (caso 1), bloqueo epidural (casos 2 y 8) o sin medicación (casos 4 y 5). En la enferma 3 se hizo cesárea a fin de disminuir la carga hemodinámica de un parto potencialmente prolongado de una primípara con sospecha de mal funcionamiento de su prótesis. En los casos 1, 2 y 8 se aplicaron fórceps para acelerar el último estadio del parto. En las enfermas 1 y 8 se practicó episiotomía. Los tiempos de protrombina durante, o poco antes del parto, variaron de 24 a 100 por ciento.

La enferma 1 entró a la sala de trabajo de parto con tiempo de protrombina de 24 por ciento. Presentó un útero hipotónico y sangró profusamente, requiriendo transfusiones, vitamina K₁ y ergotamina; posteriormente presentó hematoma y dehiscencia de la episiotomía, que ameritó tratamiento quirúrgico.

Productos

Los productos, cuatro del sexo femenino y dos del masculino, pesaron de 1 660 a 3 460 gramos al nacer. No exhibieron defectos congénitos. No hubo alteraciones secundarias al uso de fórceps.

Los tiempos de protrombina en la sangre del cordón umbilical de los productos 1, 2, 3 y 8 fueron normales; sin embargo, se dieron pequeñas dosis de vitamina K₁ a los productos 1, 2 y 8.

Los productos prematuros fueron mantenidos en incubadora por periodos variables de tiempo.

Evolución

Las enfermas 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, pertenecen a los grupos I ó II de la American Heart Association y llevan vida normal:

la enferma 1 ha seguido presentando manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

La enferma 3 rehusó esterilización quirúrgica y tratamiento anticonceptivo y nuevamente está embarazada. Las otras enfermas fueron referidas a especialistas para control de la fertilidad.

Comentario

No parece haber duda acerca de la necesidad de emplear anticoagulantes a largo plazo en enfermos a quienes se han implantado ciertos tipos y modelos de prótesis valvulares cardíacas^{32, 34, 35}, pero varias comunicaciones han señalado la presencia de riesgo materno y fetal, en humanos y en animales, cuando se administran anticoagulantes durante el embarazo^{15, 17, 27, 28, 36-41}; sin embargo, la mayor parte de las comunicaciones en humanos hacen mención a catástrofes aisladas, coincidiendo con mal control del efecto anticoagulante. Por otra parte, hay estudios que señalan que se pueden usar anticoagulantes en la embarazada durante el parto y el puerperio, sin que necesariamente haya hemorragia fetal^{42, 43}, ni aumente el riesgo de complicaciones^{16, 18, 40, 44, 45}.

Una vez que se diagnosticó el embarazo en las dos primeras enfermas, se decidió continuar con anticoagulantes por vía bucal, debido a los siguientes hechos: a) las enfermas estaban bajo estricto control; b) recibían una droga con la que ya estaban familiarizadas; c) se consideró que el control sería más fácil y probablemente más seguro que con heparina parenteral; d) no hay evidencia de que los anticoagulantes, administrados en dosis terapéuticas, aumenten el riesgo de hemorragia materna antes, du-

rante o después del parto; y e) los departamentos de maternidad y cirugía de corazón están en hospitales de un centro médico, distantes 100 metros entre sí. No hubo embolias como consecuencia de los tres periodos de suspensión del anticoagulante en estas enfermas, dos de ellos en relación a hemorragia. Aunque la dosis de acenocumarina se disminuyó cerca de la fecha esperada del parto y se suspendió 24 horas antes, ambas enfermas dieron a luz con tiempos de protrombina dentro de límites terapéuticos. El tiempo de protrombina prolongado y el uso de heparina en la primera enferma parecen responsables, al menos en parte, de la hemorragia uterina y del hematoma en la herida de la episiotomía.

Una vez que los episodios de taquicardia y edema pulmonar se controlaron en la enferma 3, la sospecha de mal funcionamiento de su prótesis obligó a mantenerla hospitalizada en el servicio de cirugía durante los últimos cinco meses de embarazo; se agregó dipiridamol al tratamiento para inhibir otros mecanismos de formación del coágulo⁷⁻¹⁰. Fue enviada a la maternidad para que se le practicara operación cesárea; en el postoperatorio se usó heparina como protección agregada, ya que la enferma había tenido una embolia cerebral tres años, antes, cuando no recibía cumarínicos.

La cuarta enferma ya había tenido un parto prematuro mientras recibía anticoagulantes, al empezar a ser vista en el servicio. No hubo embolias durante la prolongada suspensión de anticoagulantes, mientras la enferma sólo recibía dipiridamol.

Con la experiencia proporcionada por los casos anteriores, la quinta enferma fue manejada con mayor confianza y sin

complicaciones, de una manera simple, suspendiendo el anticoagulante desde 24 horas antes a 48 horas después del parto.

La sexta enferma ya había tenido un aborto. Su control dejó mucho que desear, ya que no se diagnosticó el embarazo y no se suspendieron los anticoagulantes a pesar del sangrado vaginal, por lo que el resultado fue desafortunado. Estos factores, mal control de los anticoagulantes y aborto previo, aumentan el riesgo de muerte fetal^{40, 45}.

La enferma 7, con secuelas motoras y sensoriales de una embolia cerebral postoperatoria y un aborto previo en presencia de límites terapéuticos de anticoagulación, abortó a pesar de estar correctamente manejada, al menos en teoría; existe la duda, sin embargo, de que el aborto haya sido provocado como consecuencia de factores emocionales secundarios a sus antecedentes.

La octava enferma, foránea, fue referida al servicio por estar embarazada y permaneció hospitalizada desde la semana 28, cuando se cambió el anticoagulante a warfarín y se agregó dipiridamol; su tiempo de protrombina se prolongó a valores indeseables en una ocasión, sin consecuencias. Los anticoagulantes se suspendieron desde 96 horas antes hasta 24 horas después del parto, sin complicaciones; no hubo sangrado de la herida de episiotomía. Estas dos últimas enfermas fueron manejadas en otro centro médico del IMSS, con servicios de maternidad y cardiocirugía en hospitales distantes entre sí cerca de 750 metros.

Conclusiones

Esta es al parecer la serie más grande que existe de mujeres con prótesis val-

vulares cardíacas que recibían cumarínicos en el momento de la concepción.

En cinco casos, el anticoagulante se mantuvo hasta el término del embarazo, suspendiéndolo de 24 a 96 horas antes, sin mortalidad materna ni del recién nacido. Una enferma suspendió el anticoagulante en la 13a. semana del embarazo y se trató sólo con dipiridamol hasta el parto.

Hubo dos abortos, ambos en enfermas con antecedentes de aborto y manejo menos que ideal, incluyendo la no suspensión de cumarínico en presencia de sangrado vaginal; posiblemente uno de estos abortos fue provocado.

Se usó heparina como droga adyuvante durante el puerperio de dos enfermas y dipiridamol como droga adyuvante o alterna durante el embarazo, parto o puerperio en cinco; el pequeño número de casos que recibió dipiridamol y los resultados, no permiten elaborar conclusiones acerca de la seguridad de su uso para el producto. No hubo secuelas en los tres productos en los que se aplicó fórceps; el tiempo de protrombina de las madres de dos de ellos estaba dentro de límites terapéuticos. Los seis niños están sanos.

La revisión de la literatura, y la experiencia motivo de esta comunicación, indican que no hay evidencia suficiente para sugerir esterilización, suspensión rutinaria de anticoagulantes durante el embarazo, o interrupción del embarazo, en enfermas con prótesis valvulares cardíacas de Starr Edwards. La mera presencia de estas prótesis no contraindica el embarazo.

No se determinó el tiempo mínimo necesario para que los factores de coagulación en el feto regresen a lo normal

después de suspender los cumarínicos en la madre; el hecho de que el tiempo de protrombina fuera normal en algunos productos (aun con niveles "terapéuticos" en la madre) y que ninguno sangrara (a pesar del trauma de fórceps en tres), suspendiendo los cumarínicos desde uno hasta cuatro días antes del parto, hace suponer que cuando menos en ciertos casos, estas drogas se pueden usar en la forma señalada hasta el momento del parto.

Las enfermas embarazadas, con prótesis de Starr Edwards, pueden tener hijos normales si se supervisa cuidadosamente el uso de drogas anticoagulantes.

El autor agradece la colaboración de los doctores M. del Bosque, Ruiz, H. Zárate Sandoval, R. Argüero, X. Palacios Macedo, G. Hagg, J. Ray Lara y A. Lee Benavides.

REFERENCIAS

1. Deykin, D.: *Warfarin therapy*. New Engl. J. Med. 283:691, 1970.
2. Hampton, J. R.: *Study of platelet behaviour and its relevance to thrombosis*. J. Atheroscler. Res. (Amsterdam) 7:729, 1967.
3. Mustard, J. F., y Packham, M. A.: *Thromboembolism. A manifestation of the response of blood to injury*. Circulation 42:1, 1970.
4. Marcus, A. J.: *Platelet function (I)*. New Engl. J. Med. 280:1213, 1969.
5. Marcus, A. J.: *Platelet function (II)*. New Engl. J. Med. 280:1278, 1969.
6. Marcus, A. J.: *Platelet function (III)*. New Engl. J. Med. 280:1330, 1969.
7. Harker, L. A., y Slichter, S. J.: *Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves*. New. Engl. J. Med. 283:1302, 1970.
8. Sullivan, J. M.; Harken, D. E., y Gorlin, R.: *Pharmacological control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement: preliminary report*. New Engl. J. Med. 279: 576, 1968.
9. Sullivan, J. M.; Harken, D. E., y Gorlin, R.: *Pharmacological control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement*. New Engl. J. Med. 284:1391, 1971.
10. Sullivan, J. M.; Harken, D. E., y Gorlin, R.: *Effect of dipyridamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replace-*

ment. Circulation 39 (Supl. 1):149, 1969.

11. Ibarra Pérez, C.; Argüero, R., y Cobo, J.: *La organización y manejo de una clínica de prótesis valvulares cardíacas*. Por publicarse.
12. Srickland, N. R., y Mount, J.: *Pregnancy after treatment of aortic stenosis and insufficiency with a Starr-Edwards valve*. Obstet. Gynec. 27:508, 1966.
13. Ueland, K.; Tatum, H. J., y Metcalfe, J.: *Pregnancy and prosthetic heart valves: Report of successful pregnancies in two patients with Starr Edwards aortic valves*. Obstet. Gynec. 27:257, 1966.
14. Karchmer, S.; Marcushamer, B., y Monroy, A.: *Prótesis de Starr Edwards y embarazo: Reporte de 3 casos*. Ginec. Obstet. Méx. 23: 109, 1968.
15. Palacios Macedo, X.; Díaz Devis, C., y Escudero, J.: *Fetal risk with the use of acenocumarin anticoagulant agents in pregnant patients with intracardiac ball-valve prostheses*. Amer. J. Cardiol. 24:853, 1969.
16. Hirsh, J.; Cade, J. F., y O'Sullivan, E. F.: *Clinical experience with anticoagulant therapy during pregnancy*. Brit. Med. J. 1:270, 1970.
17. Buxbaum, A.; Aygen, M. M.; Shahin, W.; Levy, M. J., y Ekerling, B.: *Pregnancy in patients with prosthetic heart valves*. Chest 639, 1971.
18. Hedstrand, H., y Cullhed, I.: *Pregnancy in patients with prosthetic heart valves*. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2:196, 1968.
19. Johnson, A. S.; Meyers, M. P.; Eckhous, A. S.; Baker, B. y Limia, A.: *Successful pregnancies in patients with prosthetic heart valves*. Michigan Med. 65:18, 1966.
20. Starke, H.; Dunn, M., y Kittle, C. F.: *Successful pregnancy following Starr-Edwards prosthetic heart valve replacement*. J. Kansas Med. Soc. 68:252, 1967.
21. Turner, R. W. D., y Kitchin, A. M.: *Pregnancy after mitral valve prosthesis*. Lancet 1:862, 1968.
22. Bloomfield, D. K., y Rubinstein, L. I.: *Mitral valve prosthesis, warfarin anticoagulation and pregnancy*. Lancet 2:290, 1969.
23. Carty, A. T., y Crowdes, R. L.: *Pregnancy in a patient with a mitral valve prosthesis*. Lancet 2:456, 1968.
24. Szekely, P., y Snaith, L.: *Mitral valve prosthesis, warfarin anticoagulation and pregnancy*. Lancet 2:598, 1969.
25. Barnard, P. M.; Heydenrych, J. J., y Lombard, B. J.: *Mitral valve prosthesis and pregnancy without anticoagulation therapy*. South Afr. Med. J. 43:1397, 1969.
26. Kart, P. G.: *Birth of a full term healthy child from a mother with a Starr Edwards prosthesis in the mitral orifice. Anticoagulation therapy during pregnancy and delivery*. Ned. Tijdschr. Verloskd. Gynaecol. 69:401, 1969.
27. Otterson, W. N.; McGranahan, G., y Freeman, M. V. R.: *Successful pregnancy with*

- McGovern aortic prosthesis and long term heparin therapy. *Obstet. Gynec.* 31:273, 1968.
28. Kreisler, B.; Mannor, S. M., y Kariv, I.: *Pregnancy and labor following implanted mitral valve prosthesis.* Harefuah 78:227, 1970.
 29. Harken, D. E.: *Surgery of the mitral valve.* En: *Cardiac Surgery 1 (Cardiovascular Clinics).* Brest, A. N. (Ed.). Filadelfia, F. A. Davis. 1971, p. 215.
 30. McGoon, D. C., y Pluth, J. R.: *Postoperative care of the open heart patient.* En: *Cardiovascular surgery, current practice.* Burford, T. H. y Ferguson, T. B. (Eds.). St. Louis, C. V. Mosby. 1969.
 31. Wright, I.: *Anticoagulant therapy. Practical management.* *Amer. Heart J.* 77:280, 1969.
 32. Alexander, B., y Wessler, S.: *A guide to anticoagulant therapy.* Chicago, American Heart Association, 1961.
 - 32a. Genton, E.: *Use of anticoagulants in the prevention of embolization from prosthetic heart valves.* En: *Thrombosis.* Sherry, S.; Brinkhous, K. M. y Genton, E. (Eds.). Washington, National Academy of Sciences. 1969, p. 708.
 33. Ibarra Pérez, C., y Del Bosque, M.: *Pregnancy in six patients with Starr Edwards heart-valve prostheses: Successful outcome in five.* *Amer. J. Cardiol.* En prensa.
 34. Duvoisin, G. E.; Brandenburg, R. O., y McGoon, D. C.: *Factors affecting thromboembolism associated with prosthetic heart valves.* *Circulation* 35 (Supl. 1):70, 1967.
 35. Yeh, T. J.; Anabtawi, I. N.; Cornett, V. E., y Eliason, R. G.: *Influence of rhythm and anticoagulation upon the incidence of embolization associated with Starr-Edwards prosthesis.* *Circulation* 35 (Supl. 1):77, 1967.
 36. Bennett, G. G., y Oakley, C. M.: *Pregnancy in a patient with a mitral-valve prosthesis.* *Lancet* 1:616, 1968.
 37. Villasanta, U.: *Thromboembolic disease in pregnancy.* *Amer. J. Obst. Gynec.* 93:142, 1965.
 38. Di Saia, P. F.: *Pregnancy and delivery of a patient with a Starr Edwards mitral valve prosthesis.* *Obstet. Gynec.* 28:469, 1966.
 39. Kerber, I. J.; Warr, O. S., y Ricardson, Ch.: *Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve, associated with a fetal anomaly attributed to warfarin sodium.* *JAMA* 203: 223, 1968.
 40. Fillmore, S. J., y McDevitt, E.: *Effects of warfarin compounds on the fetus.* *Ann. Int. Med.* 73:731, 1970.
 41. Kraus, A. P.; Perlow, S., y Singer, K.: *Danger of dicoumarol in pregnancy.* *JAMA* 139: 758, 1949.
 42. von Runge, H., y Hartet, I.: *Metodische und klinische Erfahrungen bei der Therapie mit Antikoagulantien.* *Gynaecologia (Basilea)* 138:110, 1954.
 43. von Mertz, W. R., y Breitner, J.: *Wirkung der Dicumarine auf den Fetus und auf das Neugeborene.* *Geburtsh. Frauenheilk* 16:426, 1956.
 44. Hirsh, J.; Cade, J. F., y Gallus, A. S.: *Anticoagulants in pregnancy: a review of indications and complications.* *Amer. Heart J.* 83:301, 1972.
 45. Bloomfield, D. K.: *Fetal deaths and malformations associated with the use of coumarin derivatives in pregnancy.* *Amer. J. Obstet. Gynec.* 107:883, 1970.