

Simposio Aplicaciones de la Heparina en Reproducción Humana

ANTE EL CAMBIO DE LA MASA OSEA EN LAS MUJERES QUE RECIBEN HEPARINA DURANTE EL EMBARAZO. ¿QUÉ PODEMOS HACER?

DRA MARIA SILVIA LARROUDE

Centro Tiempo, Buenos Aires, Argentina

Existe una compleja relación entre embarazo, masa ósea y heparinas. Es conocido que la demanda de calcio se incrementa durante el embarazo, y que aumenta el recambio óseo especialmente durante el primer y segundo trimestre. Asimismo, la lactancia puede contribuir a las modificaciones de la densidad mineral ósea (DMO).

Durante el embarazo se transfieren de la madre al feto entre 25 a 30 gr de calcio, fundamentalmente durante el tercer trimestre. La mayor adaptación fisiológica materna para cubrir este aumento de las necesidades de calcio es el aumento de la absorción intestinal mediado por 1,25 dihidroxivitamina D.

Sin embargo existen aun debates si el embarazo y la lactancia son causales o es una asociación accidental de la disminución de la masa ósea.

En Estados Unidos menos del 6% de las mujeres embarazadas consumen la cantidad de calcio diario recomendado. El embarazo es un tiempo de riesgo particular ya que el feto utiliza el calcio materno para su crecimiento.

El riesgo de osteoporosis sintomática no es alto durante el embarazo, sin embargo puede verse incrementada en mujeres que presentan baja masa ósea al inicio del mismo o aquellas que reciben medicaciones que favorecen la pérdida ósea tales como los corticoides.

En la lactancia la desmineralización ocurre como consecuencia de las acciones del péptido relacionado a la PTH (PTHrP) secretado por la glándula mamaria en un contexto de bajo nivel de estradiol, que no se puede prevenir con el aumento de la ingesta de calcio.

La terapia antitrombótica en la actualidad se utiliza de manera frecuente en el embarazo. Las heparinas no fraccionadas (HNF) y las de bajo peso molecular (HBPM) son preferidas a la warfarina ya que esta puede tener efectos adversos sobre el feto.

Las HBPM son utilizadas a pesar de su costo porque son fáciles de utilizar, es más predecible la dosis respuesta, tienen mejor biodisponibilidad con una vida media 2 a 4 veces mayor que las HNF, no atraviesan la placenta, se monitorizan mediante **la cuantificación de niveles de antifactor Xa y posiblemente presenten menores complicaciones.**

El mecanismo por el cual la heparina induce osteoporosis no esta totalmente dilucidado, y se basa en modelos animales. La hipótesis sugerida es que la heparina se une a la matriz ósea e interactúa con una variedad de tipos celulares encontrados en el microambiente óseo incluyendo células del linaje osteoblástico. Esto implicaría alteraciones de la diferenciación de células mesenquimáticas generando disminución del número de osteoblastos maduros, reduciendo la síntesis de colágeno por los osteoblastos y liberando factores de cre-

cimiento y citoquinas específicas capaces de inducir la formación de osteoclastos desde precursores mononucleares pluripotenciales en la médula ósea. Podría también existir un factor PTH like.

La osteoporosis producida por heparina es una complicación asociada a la administración prolongada de HNF y HBPM.

Según algunos autores se considera administración prolongada de heparina a la exposición mayor a 6 meses y usualmente en dosis diarias que excedan 15000 U anti factor Xa.

Se han reportado fracturas óseas en 2,2% en mujeres tratadas con HNF y 0,5% en las que reciben HBPM.

Se recomienda estudiar la DMO en pacientes que durante el embarazo reciban terapia mayor a 6 meses con una dosis equivalente a 20000 U/día anti Xa, o mayor a 3 meses si la dosis excede 20000 U/día.

Si la paciente recibiera bajas dosis subcutáneas de HNF o HBPM por más de un año se recomienda medir la DMO al inicio y anualmente.

En todos los casos se sugiere suplementar con calcio en una dosis de 1000 a 1300 mg/día.

Es importante considerar también el rol de la vitamina D en el embarazo y la lactancia ya que su insuficiencia genera disturbios bioquímicos, reduce la mineralización, provoca deformidades óseas y aumenta el riesgo de fracturas.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a bajo peso al nacer, diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiple y en los niños prematuros defectos en la dentición primaria y permanente.

Por lo cual se considera que durante el embarazo debería lograrse un valor sérico de vitamina D entre 30 a 50 ng/ml.

Las madres suplementadas con vitamina D tienen hijos con mayor masa ósea.

La dosis apropiada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia son desconocidos aunque pareciera ser mayor de 400 UI/día.

Bibliografía

1. **Kurt K., Ronald Charles.** Pharmacology of low molecular weight heparins. *Emergency Medicine Clin Of North Am.* Vol19, N°4, Nov 2001 1-2
2. **Deruelle P, Coulon Capucine.** The use of low molecular weight heparins in pregnancy- how safe are they? *Curr Op Obts Gynecol* 2007, 19: 573-577.
3. **Casele H, Haney H, James A, et al.** Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 2006, 195, 1109-13.
4. **Bick R, Frenkel E, Walenga J et al.** Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: Basic mechanism of actions, pharmacology and clinical use. *Hematol oncol clin north am.* 19 (2005) 1-51.
5. **Hirsh J.** Heparin and low molecular weight heparin. *Chest* Vol 119, N°1 Jan 2001. 1-57.
6. **Grant W, Holick M.** Benefits and requirements of Vitamin D for optimal health: A review. *Alternative medicine review.* 2005V 10, N2. 94-110,
7. **Hollis . B, Wagner C.** Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 717-26.