

Artículo original

Importancia del estudio con D-Dímeros en el control biológico del embarazo en pacientes con trombofilia

Importance of D Dimer testing in the biologic control of pregnancy in patients with thrombophilia

Dra. Inés Sevrini

Profesora Adjunta de Clínica Médica.
Hematóloga. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

Br. Ricardo Robaina

Grado I de Dpto. de Métodos
Cuantitativos. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

MSc. Gustavo Saona

Profesor Adjunto de Dpto. de Métodos
Cuantitativos. Facultad de Medicina,
Magíster en Ciencias Biológicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Cecilia Carrizo

Profesora Adjunta de Clínica Médica,
Hematóloga. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

Dra. R. San Martín

Ex Asistente Laboratorio Facultad
de Medicina Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(2): 25-27

Los D-Dímeros por la técnica de ELISA aumentan progresivamente en el transcurso del embarazo normal y en las pacientes con trombofilia. Son útiles como control biológico en estas pacientes para detección precoz de complicaciones y poder ajustar dosis del tratamiento con heparina de bajo peso molecular. El objetivo del trabajo es determinar si los D-Dímeros por otras técnicas (D-Dímeros: BCS [Enol]) y D-Dímeros: STA Compact (Roche) son de utilidad en la embarazada con trombofilia o con sospecha de ella. Resultados: de las 226 pacientes analizadas, 93 no presentaron complicaciones y, si bien existe un aumento leve de los valores de la mediana de D-Dímero hacia el final del embarazo, el aumento no alcanza los niveles esperados. En las 133 pacientes que presentaron complicaciones no se demostró aumento destacable de D-Dímero vinculable a la presencia de ninguna de las complicaciones. Conclusión: no se demostró, con las técnicas utilizadas BCS (Enol) y STA Compact (Roche), la variación esperada del D-Dímero en los distintos trimestres del embarazo, ni con la presencia complicaciones, en pacientes con trombofilia, a diferencia de lo publicado sobre D-Dímero con la técnica de ELISA.

Palabras clave: D-Dímero, Embarazo, Trombofilia.

SUMMARY: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(2): 25-27

The D-Dimers by ELISA, increased gradually in the course of normal pregnancy and in patients with thrombophilia. Serves as a biological control in these patients for early detection of complications and be able to adjust dose treatment with low molecular weight heparin. The objective is to determine whether D-Dimers by other techniques (D-Dimers: BCS [Enol]) and D-Dimers: STA Compact (Roche) are useful in pregnant women with thrombophilia or suspected. Results: of the 226 patients studied, 93 had no complications and although there is a slight increase in median values of D-Dimer at the end of pregnancy, the increase was not significant. In the 133 patients who developed complications showed no remarkable increase of D-Dimer linked to the presence of any complications. Conclusion: in contrast to other studies published in D-Dimers by ELISA technique, the D-Dimers by BCS and STA Compact technique did not show the expected changes in the different trimesters of pregnancy or with respect to the presence of complications in pregnant women.

Keywords: D-Dimer, Pregnancy, Thrombophilia

ANTECEDENTES

Los D-Dímeros, marcadores plasmáticos de la fibrinólisis, han probado ser útiles en el diagnóstico inicial de la trombosis^(1,2).

Una situación particular es el embarazo, donde fisiológicamente existe un aumento de la coagulación a medida que

éste transcurre y los D-Dímeros aumentan progresivamente en su transcurso, llegando al máximo próximo al parto⁽³⁾.

La situación de la embarazada con trombofilia es particular. Existen estudios nacionales que valoran los niveles de D-Dímeros en estas pacientes cuando los embarazos cursan sin complicaciones⁽¹⁾.

El control clínico y biológico de las mujeres con trombofi-

lia es muy importante para detectar precozmente y si es posible para prevenir complicaciones de una actividad excesiva de la coagulación que justifique ajustar la dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁽¹⁾.

Es importante disponer de test biológicos sensibles a aumentos desmedidos de la generación de trombina y de conocer cuáles son los valores de D-Dímeros aceptables en estas mujeres cuando cursan el embarazo sin complicaciones.

Es sabido que el patrón oro para la determinación de D-Dímeros es el método de ELISA. El único aspecto negativo de esta técnica es el tiempo que insume su realización^(4,5,6). En virtud de esto, otras técnicas que requieren menos tiempo se han ido desarrollando y han demostrado ser eficaces para descartar eventos tromboembólicos venosos en la urgencia, incluyendo algunas técnicas automatizadas basadas en la inmunoturbidimetría. Las técnicas de aglutinación por látex tienden a ser sustituidas por las automatizadas.

El primer consenso uruguayo de (SAFE) Síndrome AntiFosfolipídico del Embarazo de 2002 sobre la base de la experiencia clínica acumulada durante años por expertos, recomienda la detección D-Dímeros mediante el método de ELISA para el control biológico evolutivo de estas pacientes. Una activación excesiva de la coagulación identificada por los D-Dímeros por método de ELISA puede introducir modificaciones terapéuticas que eviten o hagan retroceder una complicación obstétrica vinculable a trombofilia⁽¹⁾.

Es conocido que los D-Dímeros realizados por la técnica de ELISA aumentan progresivamente durante todo el embarazo en las pacientes portadoras de trombofilia como sucede en las que cursan un embarazo normal sin complicaciones. La duplicación de los D-Dímeros de un mes a otro es sugestiva de una activación excesiva de la coagulación y de la presencia de una complicación, que deberá ser valorada en conjunto con el obstetra. Si dicha valoración no demuestra complicaciones se pasará a una vigilancia clínica cercana. La triplicación del valor de D-Dímeros en 30 días es indicación de aumentar la dosis de HBPM, realizar la valoración y control de crecimiento fetal y circulación feto placentaria⁽¹⁾.

OBJETIVO

Este trabajo tiene como objetivo determinar si los D-Dímeros por técnicas BCS (Enol) y STA Compact (Roche) 1º) sufren variaciones según los trimestres del embarazo en pacientes con trombofilia y 2º) sufren cambios correlativos con respecto a las complicaciones del embarazo en pacientes con trombofilia, que sirvan para prevenir o tratar complicaciones realizando ajustes terapéuticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo entre abril de 2004 y febrero de 2010. Las pacientes fueron asistidas en la polí-clínica de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital de Clínicas, por un equipo multidisciplinario integrado por obstetras de la Cátedra de Ginecología "B" y hematólogas, enfermeras, ecografistas ginecológicos y médicos laboratoristas. Las pacientes eran derivadas por los obstetras por alta sospecha de trombofilia materna por presentar: antecedentes familiares de patología trombótica con trombofilia conocida o alta sospecha de ella; antecedentes personales de trombosis; antecedentes personales de complicaciones obstétricas, como pérdida recurrente de embarazo (PRE), abortos a repetición, óbito fetal, preeclampsia, eclampsia, restricción del crecimiento fetal, decolamientos placentarios; trombofilia

diagnosticada; mujeres con manifestaciones obstétricas vinculables (MOV) a trombofilia, sin causa anatómica o médica que lo explique como antecedente o en el embarazo actual, y que se hayan descartado otras posibles causas que pudieran explicar las complicaciones.

El control paraclínico de las pacientes se realizó en forma mensual, adaptándolo en forma individualizada siempre que fuera necesario, y constó de curva de D-Dímeros, ecografía obstétrica y doppler fetoplacentario a partir de las 24 semanas de gestación.

Se realizó tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) a dosis 3.800 UI a 16.000 antiXa, ácido acetil salicílico y ácido fólico, de acuerdo a pautas preestablecidas basándose en consensos nacionales de trombofilias adquiridas y recomendaciones internacionales.

Se realizaron dos técnicas de determinación de D-Dímero en forma involuntaria al estudio, dado que el Hospital cambia sus reactivos (comprados por la licitación de organismos públicos, UCAMAE), por lo que en la primera mitad de las pacientes se utilizó un reactivo y en la segunda otro.

Para la determinación de D-Dímeros se emplearon 2 técnicas diferentes.

Reactivo 1	D-Dímeros: BCS (Enol)	Valor de referencia < 250 ug/l
Reactivo 2	D-Dímeros: STA Compact (Roche)	Valor de referencia < 0,5 ug/ml

Los D-Dímeros analizados presentaron dos valores de referencia (VR = 0,5 y 250) siendo por ello necesario transformar los datos de tal manera que permita hacer comparaciones sobre una misma escala. Fue por tanto que a los valores observados de D-Dímeros (VODD) se los dividió por su correspondiente valor de referencia: razón de D-Dímeros = VODD/VR. De esta manera la nueva escala puede interpretarse como la magnitud de incremento o decremento respecto del valor de referencia (VR). Por ejemplo un valor de 2 en la nueva escala y sin importar el valor de referencia significa un incremento en el doble respecto de VR.

Se construyó un gráfico de cajas y líneas para representar la distribución de los datos (Figura 1). La mediana (percentil 50) se destaca con una línea central engrosada, los percentiles 25 y 75 son los límites de la caja y las líneas exteriores indican el mínimo y el máximo.

RESULTADOS

Se analizaron 226 pacientes.

Para el primer objetivo

Se incluyeron 93 pacientes embarazadas, con antecedentes obstétricos o de enfermedad tromboembólica vinculables a trombofilia, bajo control clínico y tratamiento con ácido acetil salicílico, HBPM o ambas, sin complicaciones y con recién nacidos vivos. A partir de estos datos y tomando solamente a las pacientes sin complicaciones, se construyó un gráfico con los valores de la razón de D-Dímero a medida que progresa el embarazo (Figura 2). De esta forma se valora el aumento de los mismos como ocurre con la técnica de ELISA, esperando un aumento del doble respecto al valor de inicio en el segundo trimestre y del triple en el tercer trimestre aproximadamente (Figura 1).

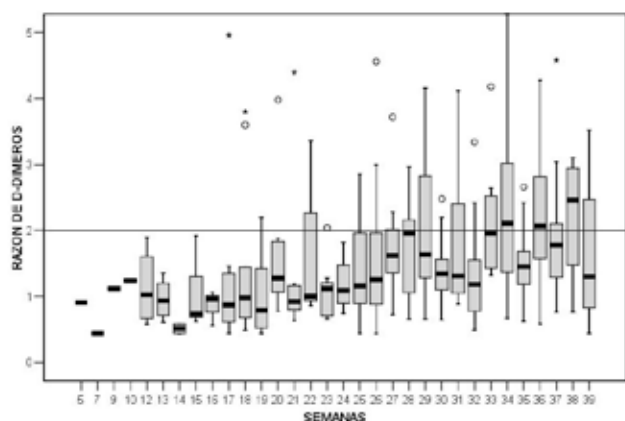


Fig. 1. Relación entre la razón de D-Dímero con la semana gestacional de las pacientes que no presentaron complicaciones durante el embarazo actual. Si bien existe un aumento leve de los valores de la mediana hacia el final del embarazo, éstos no se duplican al segundo trimestre ni triplican al tercer trimestre. Dicha observación indica que menos de 50% de las embarazadas sin complicaciones modificaron sus valores de D-Dímeros en la forma esperada. Sólo se observó una duplicación en el valor de la mediana para las semanas 34, 36 y 38, correspondientes al tercer trimestre.

Para el segundo objetivo

Se incluyeron 133 pacientes con complicaciones obstétricas (desprendimiento placentario, RCIU, Preeclampsia/eclampsia, aumento de resistencias uteroplacentarias y presencia de Notch. De la población con complicaciones no se observaron cambios del valor del D-Dímero relacionado con las complicaciones (Figura 2).

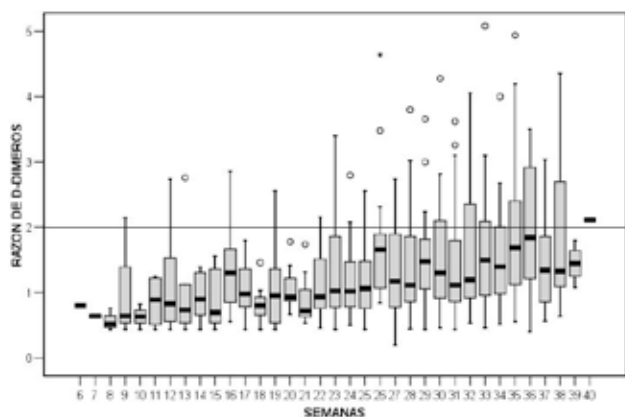


Fig. 2. Relación de valor de D-Dímero con las semanas de embarazo en pacientes que presentaron complicaciones obstétricas en el embarazo actual. Como se puede apreciar en la Figura 2 tampoco se constató el aumento de los D-Dímeros en el transcurso del embarazo. No se observó el aumento esperado de los D-Dímeros en el embarazo, ni se evidenció un aumento en relación a la presencia de complicaciones. Por lo tanto no se demostró un aumento destacable de D-Dímero vinculable a la presencia de ninguna de las complicaciones.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Del análisis de los datos surge que si bien existió un aumento leve de los D-Dímeros y que en algunos casos su valor se duplicó como era esperable, las medianas no se du-

plican ni triplican en el segundo ni tercer trimestre respectivamente, e incluso se ven oscilaciones con algunos descensos. Tampoco se logró objetivar aumento de los D-Dímeros vinculados a la presencia de complicaciones⁽¹⁾. Al no producirse el aumento esperado de los D-Dímeros con la presencia de complicaciones no se pudo evaluar si descendía su valor con el ajuste del tratamiento.

Por lo tanto los resultados muestran que la cuantificación de los D-Dímeros mediante las técnicas BCS (Enol) y STA Compact (Roche) no sufrieron las variaciones esperables de acuerdo al trimestre de embarazo, ni a la presencia de complicaciones en una población de pacientes con trombofilia.

Por lo tanto: los D-Dímeros realizados por estas técnicas no fueron de utilidad para el seguimiento de las pacientes embarazadas portadoras de trombofilia.

Estos resultados no concuerdan con los estudios anteriormente publicados en el Uruguay⁽¹⁾, siendo el D-Dímero por la técnica de ELISA la técnica realizada en este grupo de pacientes.

El médico tratante debe conocer que técnica utiliza su Centro Asistencial para conocer su verdadera utilidad y poder interpretar correctamente los resultados, para realizar las modificaciones terapéuticas pertinentes. Es fundamental que las autoridades realicen un correcto balance costo-beneficio a la hora de autorizar determinadas técnicas, ya que de ello depende la salud del binomio materno-fetal en las pacientes con trombofilia.

CONCLUSIÓN

No se demostró, con las técnicas utilizadas BCS (Enol) y STA Compact (Roche), la variación esperada del D-Dímero en los distintos trimestres del embarazo, ni con la presencia complicaciones, en pacientes con trombofilia, a diferencia de lo publicado sobre D-Dímero con la técnica de ELISA.

Agradecimientos

Agradecimiento al personal técnico y docente del Laboratorio de Hematología del Hospital de Clínicas de Montevideo Uruguay Dr. Pablo López, Dra. Natalia García, Dra. Mariela Descia, Dra. Rossana Rodriguez, Dra. Mitila Robatto, Lic. Alicia Olivera, Lic. Daniel Raposo, Lic. Carmen Trombotti, Dra. Cecilia Guillermo, Dra. Graciela Pedreira.

BIBLIOGRAFÍA

- Otero AM, Lens D, Pons E y col. D-Dímeros ELISA en el control biológico de los tratamientos con heparina de bajo peso molecular del embarazo. *Rev Med Uruguay* 2006;22: 52-58
- Uchicova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(2):185-188.
- Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D Dímero levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynaecol* 2003;17(3):385-396.
- Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78(5):399-405.
- Kline JA, William GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005 May; 51(5): 825-829
- Chabloz P. TAFI anitigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115(1): 150-152.