

## Consenso

# ***Trombofilia y embarazo Pautas de diagnóstico y tratamiento***

## **Thrombophilia and pregnancy - Guidelines for diagnostic and treatment**

Grupo de trabajo:

Policlínicas de Alto Riesgo Obstétrico (PARO) de Hospital de Clínicas (HC) y Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR)

**Dra. Lilián Díaz**

Profesora de la Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dr. Raúl Medina**

Profesor de Clínica de Ginecotológica B. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dr. Leonardo Sosa**

Profesor Agregado de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dr. Leonel Briozzo**

Profesor de Clínica Ginecotológica A. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dr. Justo Alonso**

Profesor de Clínica Ginecotológica C. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dra. Graciela Pedreira**

Profesora Agregada del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, Sección Hematología. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dra. Andrea Manzino**

Laboratorio Clínico de CHPR. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

### **INTRODUCCIÓN**

La trombofilia se relaciona con morbilidad materno-fetal, fundamentalmente en relación a eventos tromboembólicos venosos (ETE) y arteriales en el período grávido puerperal, así como también con alteraciones obstétricas como PRE, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o restricción del crecimiento fetal (RCF), Pre-E severa y precoz, entre otras complicaciones. Por lo tanto es importante evaluar a aquellas embarazadas que tengan riesgo de enfermedad trombótica o de complicaciones obstétricas según los antecedentes personales y/o familiares en un intento de prevenir dichas complicaciones. Ante la falta de estudios de buena calidad metodológica, y con el objetivo de realizar un trabajo interdisciplinario, es que a partir del Curso de EMC de la Cátedra de Hematología sobre "Trombofilia y embarazo", en mayo de 2010, surgió la necesidad de efectuar estas pautas de diagnóstico y tratamiento que contemplen la mayor cantidad de situaciones sobre la base de la mejor evidencia disponible.

En primer lugar se revisa la evidencia y luego se exponen las recomendaciones consensuadas por el grupo de trabajo de las PARO del Hospital de Clínicas y del Hospital Pereira Rossell.

**Palabras clave:** Embarazo; Trombofilia.

**Keywords:** Pregnancy; Thrombophilia.

## **Metodología**

**Dr. Claudio Sosa**

Las trombofilias incluyen un grupo heterogéneo de alteraciones adquiridas y heredadas, que se asocian con un incremento del riesgo de trombosis vascular, por lo cual se ha

considerado que la presencia de éstas durante el embarazo podría estar asociada con resultados perinatales adversos. Si bien existe evidencia que algunas trombofilias (p.e. el SAFE) pueden tener una relación directa con el resultado perinatal adverso, esto no ha ocurrido en todas las trombofilias<sup>(1)</sup>. Las evidencias actuales están fundamentadas en estudios observacionales, los cuales, en la mayoría de los casos, no

han cumplido con criterios básicos de calidad. La mayoría de estudios que han descrito asociaciones entre las diversas trombofilias están basados en estudios casos-control, los cuales han demostrado medidas de asociación discretas, las que no están libres de presentar variables confundentes que estén interfiriendo con estos hallazgos, así como sesgos relacionados a los estudios observacionales<sup>(2)</sup>. Otro elemento a considerar es que los estudios casos-control actualmente disponibles cuentan con insuficiente tamaño muestral, para ser concluyentes. Se estima que para detectar una medida de asociación discreta que incremente el riesgo al doble (OR = 2) y, considerando una prevalencia de 5% de una trombofilia en el embarazo, se requieren aproximadamente 1.000 pacientes (500 casos y 500 controles)(1). Existen pocos estudios publicados que superen este tamaño muestral. Estudios epidemiológicos de mejor calidad, como son los estudios de cohorte, están comenzando recientemente a ser publicados, lo cual podrá ser sustento científico de mayor calidad para futuras guías clínicas. Los hallazgos hasta el momento actual en estudios de este tipo no han demostrado una asociación real entre las trombofilias y los resultados perinatales adversos<sup>(1)</sup>.

Sin embargo, el hecho de existir un fundamento teórico basado en que todas las potenciales trombofilias por asociarse a eventos trombóticos vasculares, y por tanto a resultados adversos perinatales, ha llevado que, por extrapolación de las trombofilias adquiridas, sean estudiadas y tratadas la mayoría de trombofilias hereditarias, al menos en nuestro medio. Basado en la política de "hacer todo lo posible" ante pacientes con antecedentes de malos resultados perinatales, o incluso ante pacientes sin antecedentes, se ha promovido el estudio indiscriminado y el tratamiento, cuando en realidad el estado de arte en relación a la causalidad entre las diferentes trombofilias y los resultados perinatales adversos, así como la efectividad del tratamiento son aun controversiales<sup>(1)</sup>.

Es por eso que se plantea el desarrollo de una guía clínica basada en la evidencia disponible que nos permita guiar el manejo clínico de las diferentes pacientes. Esta guía clínica deberá considerar el estado de arte actual de la temática, y deberá actualizarse en forma periódica para incluir nuevas evidencias que actualmente se encuentran en desarrollo.

## OBJETIVO

El propósito general de esta guía clínica es realizar un conjunto de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el manejo clínico de la trombofilia y embarazo con el fin de guiar la práctica médica. Con ese fin se evaluó la evidencia existente tanto en las trombofilias congénitas como adquiridas, respecto a estudios diagnósticos y a terapéutica.

## PARTICIPANTES

Para la elaboración de esta guía clínica se consideró la participación de representantes de los grupos claves relacionados a la trombofilia y embarazo. Entre ellos se destaca la participación de obstetras, hematólogos, internistas y patólogos clínicos con experiencia en trombofilias, así como ecografistas con amplia experiencia en el área de la salud fetal. Se hizo hincapié que en el comité estuvieran presentes profesionales que realicen asistencia de la población objeto de esta guía clínica<sup>(3,4)</sup>.

Participaron técnicos de los siguientes departamentos: Clínicas Ginecotocológicas de la Facultad de Medicina, Clínica Médica B/UDA de ARO del Hospital de Clínicas, Cátedra de Hematología, Departamento de Laboratorio Clínico.

Finalmente, se destaca que no existe conflicto de interés de los participantes que colaboraron en esta guía clínica, no existiendo relación alguna con la industria farmacéutica, ya sea en relación a las pruebas diagnósticas como así a las intervenciones terapéuticas<sup>(5,6)</sup>.

## DESARROLLO DE LA GUÍA CLÍNICA

Durante el segundo semestre de 2010, y con reuniones bimensuales, se consideraron todos los temas relacionados al manejo clínico de la trombofilia y embarazo. Estas reuniones dieron lugar a una serie de preguntas clínicas que pretendían evaluar toda la evidencia relacionada a trombofilias específicas, patologías obstétricas específicas, y estudios utilizados en la práctica clínica aplicados específicamente para trombofilia y embarazo.

En base a estos criterios se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos accesibles en nuestro medio, destacando Medline, Cochrane, Lilacs, Bireme.

Mediante una búsqueda de bibliografía sensible para la temática y específica para los diseños de estudio se recuperaron revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales y experimentales, así como también estudios clínicos aleatorizados individuales. Se recuperaron guías clínicas de la temática publicadas por instituciones o sociedades relevantes en la temática de trombofilia y embarazo. Esta búsqueda fue actualizada a la fecha 15/12/2010.

En base a los documentos recuperados y mediante pesquisa de citas en sus respectivas bibliografías, se recuperó artículos potencialmente útiles que no fueran capturados en la búsqueda electrónica<sup>(4,7)</sup>.

Este grupo específicamente no realizó ni actualizó revisiones sistemáticas. Cuando los metaanálisis no estuvieran actualizados por nuevos estudios publicados, se describieron los diferentes hallazgos. Tampoco se consideró en esta guía clínica aspectos económicos, costo-eficacia ni preferencias de pacientes<sup>(6,8)</sup>.

Posteriormente, se realizó una evaluación crítica de las guías clínicas publicadas previamente, así como también una evaluación crítica de las revisiones sistemáticas más relevantes<sup>(9-11)</sup>. Las recomendaciones fueron clasificadas de acuerdo al nivel de evidencia de donde procedía la informa-

Niveles de evidencia	
1	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos randomizados y controlados.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos control.
3	Estudios no analíticos como informes de casos y serie de casos.
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia para recomendar su uso
B	Existe evidencia discreta para recomendar su uso
C	La evidencia no es concluyente y no se puede recomendar ni desaconsejar su uso. Otros factores pueden influir en el uso de esta intervención
D	Existe discreta evidencia para desaconsejar su uso
E	Existe buena evidencia para desaconsejar su uso

\*Adaptado de los criterios de evaluación de la evidencia descriptos en la Canadian Task Force en cuidado preventivo de salud (12).

ción. Debido a las diferentes clasificaciones de niveles de evidencia en las guías clínicas previamente publicadas, se utilizó una clasificación que se correlacionara con las diferentes clasificaciones manteniendo la jerarquía de las evidencias basada en la calidad de los diferentes estudios<sup>(9,10,12,13)</sup>.

En el caso que la evidencia no fuera contundente, se discutió en el grupo de trabajo los hallazgos de la literatura y se realizó una recomendación para la práctica clínica basada en el consenso o en el criterio de la mayoría.

Al final de cada capítulo publicado en esta guía clínica se presenta en forma resumida el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación para cada pregunta clínica planteada.

La siguiente tabla resume los niveles de evidencia y las recomendaciones en esta guía clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):320-4.
- Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JI. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! *Thromb Haemost* 2008 Jan;99(1):77-85.
- Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J, Adams PC, Higgins B, Purves I, Russell I. Developing valid guidelines: methodological and procedural issues from the North of England Evidence Based Guideline Development Project. *Qual Health Care* 1996 Mar;5(1):44-50.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999 Feb 27;318(7183):593-6.
- Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993 Aug 19;329(8):573-6.
- Downie J, Baird P, Thompson J. Industry and the academy: conflicts of interest in contemporary health research. *Health Law J* 2002;10:103-22.
- Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ* 2001 Jul 21;323(7305):155-7.
- Cook DJ, Greengold NL, Ellrod AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):E472-E478.
- Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA* 1999 May 19;281(19):1836-43.
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003 Aug 5; 169(3):207-8
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010 Dec 4;182(18):E839-E842.

## Trombofilia hereditaria: asociación con ETEV y complicaciones obstétricas

**Dra. Eloisa Riva**

Las trombofilias hereditarias (TH) son un grupo heterogéneo de condiciones genéticas que incrementan el riesgo de eventos trombóticos, fundamentalmente venosos. Dentro de las TH se destacan variantes genéticas que determinan hipercoagulabilidad como el factor V Leiden (FVL) y la mutación G20210A del factor II (FII G20210A) y las causantes de déficit de inhibidores naturales de la coagulación, proteínas C (PC), proteína S (PS) y antitrombina (AT)<sup>(1,2)</sup>.

El embarazo genera un estado de hipercoagulabilidad fisiológico. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es la principal causa de muerte materna en los países desarrollados, con una prevalencia de 0,7-1/1000 embarazos y aumenta notoriamente durante el puerperio<sup>(3)</sup>.

En la mitad de las portadoras de TH que presentan ETE, esta se produce en concurrencia con factores de riesgo (FR) clásicos como reposo, cirugía, embarazo, etc. Por otro lado, más del 50% de las pacientes que presentan ETE durante el embarazo tienen una trombofilia subyacente. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con TH tienen embarazos normales.

Numerosos estudios han buscado relacionar la presencia de TH con patologías del embarazo cuya aparición se vincula a fenómenos trombóticos vasculares: preeclampsia (PE), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento de placenta normoinsera (DPPNI) y muerte fetal intrauterina (MFIU). El fundamento de esta hipótesis radica en que una adecuada circulación placentaria es necesaria para que el embarazo transcurra con normalidad. Las trombofilias podrían causar placentación inadecuada y/o trombosis macro o microvascular placentaria y así vincularse con estas complicaciones obstétricas<sup>(4-7)</sup>.

Sin embargo, los resultados de estos estudios son controvertidos. Se requieren ensayos de mejor calidad metodológica para poder confirmar esta hipótesis.

### TH Y ETE EN EMBARAZO

El 50% de los episodios de ETE durante embarazo se asocia con trombofilia, adquirida o heredada. Se consideran TH de alto riesgo para ETE a las portadoras de déficit de AT, FVL homocigoto, FII G20210A homocigoto y doble heterocigotas. El principal FR de ETE en una paciente portadora de TH es el antecedente personal o en un familiar de primer grado de ETE. Además, los factores de riesgo clásicos (edad > 35, multiparidad, obesidad, tabaquismo, reposo, cirugía reciente) tienen alto valor en la identificación de pacientes en riesgo trombótico. Las portadoras de TH que no sean de alto riesgo, que nunca hayan presentado ETE y que no tengan otros factores de riesgo adicionales se consideran de bajo riesgo<sup>(8,9)</sup>.

### TH Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Existe controversia respecto a la relación causal entre TH y complicaciones mediadas por la placenta, debido a la carencia de estudios de cohortes, prospectivos, que aporten consistencia a esta asociación. Hay múltiples trabajos, de distinto valor estadístico y metodológicamente de difícil comparación, que reportan resultados contradictorios. Por lo

tanto, hasta el momento, no hay evidencia sólida que permita afirmar que exista relación causal entre TH y dichas complicaciones obstétricas.<sup>(10-17)</sup>

## ¿CUÁNDO SOLICITAR ESTUDIOS DE TH?

Debido a lo controversial de los reportes, todas las recomendaciones respecto al estudio de TH tienen nivel de evidencia débil. Las guías italianas recomiendan estudiar TH en las siguientes situaciones<sup>(18)</sup>:

- Antecedentes personales de ETEV idiopática o asociada a FR menor. (C)
- Pérdida recurrente de embarazos >10 semanas o 1 MFIU (C)
- Antecedentes de Pre-E, HELLP, DPPNI, RCIU. (D)
- Asintomática con antecedentes de familiar de 1er grado menor de 50 años que haya presentado ETEV idiopática. (C)
- Asintomática con antecedente familiar de TH. (C) Sobre todo en casos de TH de alto riesgo.
- No se recomienda estudio de TH en pacientes asintomáticas con AF de complicaciones obstétricas (D).
- El Comité de expertos del Grupo CLAHT recomienda el estudio de TH en pacientes con historia obstétrica de complicaciones por insuficiencia placentaria<sup>(19)</sup>.

Por lo contrario, las guías del American College of Chest Physicians no mencionan el estudio de TH en relación a antecedentes de complicaciones mediadas por la placenta ni dirigidas a su prevención<sup>(20)</sup>. Las guías británicas destacan que las decisiones terapéuticas deben tomarse en función de circunstancias clínicas, no recomendando el tratamiento antitrombótico en función de resultados de TH.<sup>(21)</sup>

## ¿CUÁL/ES TH ESTUDIAR Y CUÁNDO?

Una vez adoptada la resolución de estudiar TH, se recomienda incluir FVL, FII G20210A, AT, PC y PS. Otros factores protrombóticos están en evaluación pero aún no hay suficiente evidencia respecto a su impacto ni en cuanto a las conductas a adoptar en caso de resultar patológicos.

Durante el embarazo existe aumento fisiológico de la resistencia a la PC activada (RPCA) y descenso de PS, por lo cual su determinación en este período puede generar confusión. Se han establecido puntos de corte para la PS libre en 30% para el segundo trimestre y 24% para el tercero. Por debajo de esas cifras podría considerarse como déficit real. De todos modos, es aconsejable que el estudio de TH se realice lejos de eventos trombóticos, sin anticoagulación (la heparina disminuye la AT y la warfarina disminuye los niveles de PS y PC), sin tratamiento hormonal y en mujeres no embarazadas o luego de 6-8 semanas de puerperio.

## MANEJO DE LA PACIENTE EMBARAZADA PORTADORA DE TH

Todas las guías mencionadas recomiendan prevención de ETEV en pacientes embarazadas portadoras de TH ya que hay evidencia sólida respecto al riesgo incrementado de ETEV en esta situación. El momento de inicio, las dosis y la duración de la trombopprofilaxis varían según el tipo de TH y la presencia o no de complicaciones trombóticas previas.

Si la paciente es portadora de una TH de alto riesgo debe recibir trombopprofilaxis durante todo el embarazo y el puerperio.

Si tiene una TH de bajo riesgo y se le suman factores de riesgo adicionales al embarazo la conducta debiera ser

la misma.

Si sólo tiene una TH de bajo riesgo y sin factores adicionales aparte del embarazo, sólo trombopprofilaxis en el puerperio.

Respecto a la prevención de complicaciones obstétricas en portadoras de TH, las guías italianas destacan que basados en la prevención de ETEV y en ausencia de estudios específicos, las pacientes con TH y antecedentes de complicaciones obstétricas deberían recibir dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo y 6 semanas de puerperio (D). Con iguales argumentos, recomiendan el uso de dosis moderadas de HBPM durante embarazo y 6 semanas de puerperio para las portadoras de déficit de AT con complicaciones obstétricas previas. En pacientes con PRE y heterocigotas para FVL o FII G20210A recomiendan el uso de dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo y 6 semanas de puerperio (C). En pacientes con antecedentes de MFIU, Pre-E, HELLP, DPPNI, RCIU y portadoras de FVL o FII G20210A heterocigoto recomiendan dosis profilácticas de HBPM durante embarazo y 6 semanas de puerperio (D).<sup>(18)</sup>

Las recomendaciones del Comité de expertos del Grupo CLAHT para pacientes portadoras de TH sin historia de trombosis ni complicaciones obstétricas y se embarazan son las siguientes<sup>(19)</sup>:

- FVL heterocigoto o FII G20210A a heterocigoto o déficit de PC: seguimiento por obstetra y hematólogo y solo en caso necesario inicio de HBPM. En puerperio, profilaxis con HBPM por 6 semanas.
- FVL homocigoto o FII G20210A a homocigoto o doble heterocigoto o déficit de AT III o déficit de PS o asociación de más de una trombofilia: HBPM durante el embarazo y 6 semanas de puerperio.

Las restantes guías mencionadas solo reportan el uso de HBPM en portadoras de TH con el objetivo de prevenir ETEV.<sup>(20,21)</sup>

## CONCLUSIONES

Está demostrada la asociación causal entre TH y ETEV.

No hay evidencia sólida aún de que exista asociación causal entre TH y complicaciones obstétricas vinculadas a la placenta.

El estudio de TH no debe realizarse de forma indiscriminada. La mayoría de las indicaciones terapéuticas deberían guiarse por criterios clínicos ya que no hay evidencia de que la intervención terapéutica disminuya las complicaciones obstétricas mediadas por la placenta.

No hay evidencia respecto a la necesidad de estudio de TH en complicaciones obstétricas. No se ha demostrado que el tratamiento de TH disminuya las recurrencias de estas complicaciones.<sup>(22)</sup>

En toda paciente embarazada portadora de TH debe considerarse trombopprofilaxis con el objetivo de prevenir ETEV. La existencia de antecedentes de complicaciones obstétricas podría inclinar hacia una actitud activa de profilaxis con HBPM aún en pacientes sin ETEV previa, según recomendación de expertos.

### Niveles de evidencia de guías italianas<sup>h</sup> basados en:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: A guideline developers' handbook, SIGN Publication No. 50. February 2001, last updated May 2004.
- National Institute for Clinical Excellence, Guideline Development Methods:
- Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers, London:

- National Institute for Clinical Excellence, February 2004, updated 2005.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA Project. Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis project. *Thromb Haemost* 1997;78(1):636-640.
2. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998; 80:366-369.
3. Rusen ID, Liston R, Wen SW, Bartholomew S. Special Report on Maternal Mortality and Severe Morbidity in Canada Enhanced Surveillance: The Path to Prevention. Cat. No. H39-4/44-2004E. Minister of Public Works and Government Services Canada; 2004.
4. Thygesen LC, Andersen GS, Andersen H. A philosophical analysis of the Hill criteria. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(6):512-516.
5. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):182-192.
6. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10:1-110.
7. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694-708.
8. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87(5):791-795.
9. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):243-59.
10. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(Pt 1), t-5.
11. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailand ML. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent - the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999; 81, 891-899.
12. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19-25.
13. Kupferminc MJ, Eldor A. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(2): 185-93.
14. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannamé N, Margaglione M, Di Minno G. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 86(4): 428-431.
15. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908
16. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 276-82.
17. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications Revisited. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):320-4.
18. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja R, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D, Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):e19-25.
19. Otero AM, Sarto A, Amigo MC, Mijares M, Amante de Guggiari P, De Lisa E, Chumpitaz Gloria, Meschengieser S. Trombofilia y embarazo: consenso del Grupo CLAHT. *Arch Med Interna (Montevideo)*;30(2/3):59-63, set. 2008.
20. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
21. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeking D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H, British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 Apr;149(2):209-20.
22. Practice Bulletin n.º 113: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):212-22.

## Pérdida recurrente de embarazo

Dr. Juan Zunino

Se define PRE a tres o más pérdidas consecutivas, menores a 20 semanas de gestación; si bien algunos grupos aceptan 2 o más pérdidas<sup>(1,2,3)</sup>. Algunos autores señalan que pueden incluirse pérdidas posteriores a 20 semanas<sup>(3)</sup>, lo que hace variar la frecuencia de etiologías.

### EPIDEMIOLOGÍA

Un 15% de mujeres embarazadas presentan una pérdida esporádica y en un 50 a 60% esta ocurre previamente a la detección clínica<sup>(1,2)</sup>. Dos pérdidas ocurren en 5% de embarazos<sup>(4,5)</sup>. Tres pérdidas en 0,4-1%<sup>(1,4,5)</sup>.

### ETIOLOGÍA

La mayoría de pérdidas aisladas son debidas a aneuploidía fetal espontánea<sup>(2)</sup>. Las pérdidas recurrentes son debidas a causas variadas<sup>(1,2)</sup>: genéticas, autoinmunes, endocrinas, anatómicas maternas, infecciosas y trombofilia. La frecuencia de las distintas etiologías varía según las series. Es de señalar que la etiología es desconocida en 50% o más de los casos<sup>(1,2,4,5)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Se acepta que la oportunidad apropiada para iniciar estudios es luego de 2 pérdidas<sup>(1,2)</sup>. No existe un acuerdo de protocolo de estudio para la PRE<sup>(1-3,6,7)</sup>.

Recomendación: estas pacientes se deben estudiar y tratar en el contexto de un equipo interdisciplinario (obstetra; hematólogo; internista, genetista). Debido a que las etiologías de PRE son muy variadas, se sugiere el estudio de las causas genéticas, autoinmunes, endocrinas, anatómicas maternas, infecciosas, etc., adaptadas a cada paciente en particular; además de las trombofilias que más adelante se señalan.

### TROMBOFILIAS

#### Trombofilia adquirida

Síndrome Antifosfolípídico (ver capítulo de SAFE). Se recomienda estudio de SAF en PRE.<sup>(1,2,4-10)</sup>

### Trombofilia hereditaria

En el estudio nacional sobre Trombofilia y PRE (A. Otero y cols<sup>(11)</sup>) se constató asociación significativa de pérdida recurrente con FVL, Lipo A, MTHFR homocigota, FIIG20210A.

La Revisión Sistemática de Robertson et al<sup>(12)</sup> constató asociación significativa de FVL homocigoto y FIIG20210A heterocigoto en pérdida temprana, definida como menor a 24 semanas de gestación. Constató asociación significativa de déficit de PS, FVL y FIIG20210A en pérdida tardía, definida como mayor a 24 semanas de gestación.

Persiste polémica respecto al peso de la relación causal entre TH y pérdida de embarazo<sup>(3,7,9,10,13-16)</sup> En el trabajo de Robertson y col<sup>(12)</sup> se señala un riesgo absoluto bajo de las anteriores trombofilias hereditarias en la PRE.

En cuanto al estudio de Trombofilia hereditaria en PRE persiste polémica y discrepancias entre diferentes Guías y Consensos:

El Consenso Latinoamericano 2008 del grupo CLAHT<sup>(17)</sup> señala: "Cuando una mujer tiene una historia obstétrica de complicaciones por insuficiencia placentaria deben buscarse causas de trombofilia genética".

Las guías Italianas<sup>(10)</sup> recomiendan realizar *screening* para trombofilia en mujeres con PRE o MFI Inexplicada. (Grado C\*).

Las Dutch Guidelines<sup>(7)</sup> recomiendan estudiar TH (AT, PC, PS, FVL, FII G20210A y factor VIII) únicamente en casos de antecedentes de ETEV y/o defectos conocidos de trombofilia en familiares de primer grado, en combinación con una historia de ETEV.

La Guía del ACCP<sup>(9)</sup> 2008 no recomienda estudio de TH en PRE.

La British Guideline<sup>(16)</sup> no efectúa recomendaciones sobre TH en PRE.

### Recomendación

En PRE menor a 24 semanas de gestación se recomienda solicitar: FVL y FII G20210A (2B).

En PRE mayor a 24 semanas se recomienda solicitar: FVL, FII G20210A y PS (2B).

Debido a no encontrar claras recomendaciones de estudio se deja en libertad al médico actuante para solicitar otros estudios de trombofilia hereditaria según cada caso particular.

### Tratamiento

PRE y SAFE (ver capítulo de SAFE).

PRE y TH: Existe polémica respecto al tratamiento de la TH y PRE.<sup>(18,19)</sup>

Existen estudios no randomizados vs. placebo que evidencian un beneficio de HBPM en TH y pérdida de embarazo<sup>(3,20,21)</sup>

Una Revisión Cochrane<sup>(22)</sup> de 2010, no constató beneficio en el uso de HBPM o AAS en PRE sin presencia de SAFE.

Las guías Italianas<sup>(10)</sup> recomiendan: dosis de HBPM profiláctica anteparto en mujeres heterocigotas para FVL o FII G20210A y PRE. Y 6 semanas luego del parto. (Grado C\*).

ACCP<sup>(9)</sup> 2008: No indica tratamiento en caso de TH y PRE.

Dutch Guidelines<sup>(7)</sup> 2007: no recomiendan tratamiento dado la falta de evidencia.

British Guideline<sup>(16)</sup> 2009: no recomiendan tratamiento antitrombótico a embarazadas basado en tests de TH.

Recomendación: HBPM profiláctica en casos de PRE y documentación de FVL, FII G20210A y déficit de PS. (3C)

### PRE de causa inexplicada

Los estudios ALIFE<sup>4</sup> y SPIN<sup>5</sup> del año 2010, prospectivos y randomizados, evaluaron beneficio de tratamiento en PRE de causa inexplicada.

ALIFE<sup>4</sup>: AAS aislada o combinada con Nadroparina no mejoraron la tasa de nacidos vivos en comparación con placebo.

SPIN<sup>5</sup>: El uso de AAS y Enoxaparina en mujeres con PRE no tienen beneficio en prevención de una pérdida futura comparado con cuidado fetal intensivo.

Es de señalar que estos 2 estudios no descartaron TH para definir PRE de causa inexplicada.

Recomendación: no estaría indicado el uso de AAS o HBPM en PRE de causa inexplicada (IE).

### \*Recomendaciones de PRE consensuadas en PARO (ver anexo)

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tulandi T, Al-Fozan H, Lockwood C, Bars V. UpToDate. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. Last literature review version 18.1: Feb 2010
2. Allison JL, Schust D. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:446-450.
3. Carp H. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 2006; 33: 429-442
4. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med* 2010 Apr 29; 362(17):1586-96.
5. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA, Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010 ;115(21):4162-7.
6. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No 17. Revised May 2003
7. Guideline recurrent miscarriage; The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG); 2007 Aug 06. 20p.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 Feb;4(2):295-306.
9. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
10. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):e19-25.
11. Otero AM, Pou R, Pons JE, *Lens D; De Lisa E, Dellepiane M, Storch E, Attarian D, Ferrari A, Pierri S, Motta N.* Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Med Urug* 2004; 20:106-113.
12. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia and pregnancy: a systematic review.* *Brit J Haematol* 2006; 132(2): 171-196.
13. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications:

- cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007 Jul; 5( Suppl 1):276-82.
14. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Part 1): 320-24.
  15. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009; 23(4):143-147.
  16. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H; British Committee for Standards in Haematology. Clinical Guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 Apr; 149(2):209-20.
  17. Otero AM, Sarto A, Amigo MC, Mijares M, Amante de Guggiari P, De Lisa E, Chumpitaz Gloria, Meschengieser S. Trombofilia y embarazo: consenso del Grupo CLAHT. *Arch Med Interna (Montevideo)*;30(2/3):59-63, set. 2008.
  18. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications-- No. *J Thromb Haemost* 2003;1(10): 2073-4
  19. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications--Yes. *J Thromb Haemost* 2003;1(10): 2070-2
  20. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006 Sep;33(3):443-56.
  21. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. Low-molecular-weight-heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103(10):3695-3699.
  22. Kaandorp S, Di Nisio M et al. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2010.*

## Amenaza de aborto (AA) y trombofilia

**Dr. Sebastián Galeano**

La AA corresponde a la hemorragia que se produce a través del cuello uterino cerrado en el primer trimestre de la gestación. Es la complicación más frecuente y ocurre en aproximadamente en 1 de cada 5 embarazos (16-25%)<sup>(1)</sup>. Habitualmente es indoloro y en general no es posible determinar la etiología del sangrado. Si bien no siempre es seguido de aborto espontáneo (AE), la existencia de AA se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones durante el embarazo.<sup>2</sup> La ecografía puede constatar la presencia de hematoma subcoriónico que suele ser la fuente de hemorragia. Asimismo es útil en predecir la evolución ya que de constatare actividad cardíaca, es más probable que el embarazo continúe su curso.<sup>(3)</sup>

Se define AE como la pérdida espontánea de embarazo antes de la viabilidad fetal (que se corresponde con un peso igual o inferior de 500 gramos o edad gestacional inferior a 22 semanas). Ocurre con alta frecuencia, se estima que entre 8-20% de los embarazos menores a 20 semanas tendrán AE<sup>(4,5)</sup>. Ochenta por ciento de éstos en las primeras 12 semanas, disminuyendo la frecuencia con el incremento de la edad gestacional. Si se consideran los embarazos subclínicos (detectados exclusivamente por seguimiento con  $\beta$ -HCG), la tasa de embarazos perdidos en un estudio poblacional llegó a 31% (70% de éstos o 22% de todos los embarazos ocurrieron antes de que el embarazo sea detectado clínicamente).<sup>(5)</sup>

La etiología del AE es desconocida en 50% o más de los casos. Frecuentemente corresponde a huevo anembrionado cuando es precoz. Cuando la causa del AE es conocida corresponde en la mayoría a alteraciones cromosómicas<sup>(6)</sup>. La posible asociación entre AA o AE aislado con la existencia de TH o adquirida es un tema de intenso debate e investigación.

Si bien se encuentra asociación entre PRE precoz del embarazo y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos<sup>(7)</sup>, no parece haber asociación significativa entre AE aislado y la existencia de positividad para inhibidor lúpico o anticuerpos anticardiolipina.<sup>(8)</sup>

Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti  $\beta$ 2-glicoproteína I parece incrementar el riesgo de pérdida de la gestación en pacientes con AA durante el primer trimestre.<sup>(9)</sup>

Respecto a TH y pérdida de embarazo, los resultados de los estudios son discordantes<sup>(10-14)</sup> pero un metanálisis que evaluó la asociación entre TH y complicaciones obstétricas concluye que si bien la presencia de FVL, FII G20210A y deficiencia de PS se asocian con PRE en el primer trimestre, no fue posible demostrar una asociación entre TH y pérdida del embarazo temprana no recurrente, indicando la necesidad de estudios específicos para evaluar esta situación.<sup>(15)</sup>

Si bien existen diversos estudios de intervención terapéutica en AA (principalmente con progestágenos y reposo en cama), no parecería haber estudios clínicos adecuados de evaluación del uso de anticoagulantes/antiagregantes o en función del estudio de trombofilia en el contexto de AA.<sup>(1)</sup>

Las guías terapéuticas, en el contexto de AA o AE precoz no recurrente, no realizan mención a la necesidad de evaluar trombofilia o de realizar intervención terapéutica en función de la existencia de trombofilia.<sup>(16-20)</sup>

### Conclusiones respecto a AA

- Complicación frecuente del embarazo
- Generalmente de causa desconocida
- Asociación entre estudio positivo para anticuerpos anti  $\beta$ 2-GP1 y progresión a AE
- Guías no indican conducta respecto a valoración de TH y trombofilia adquirida en AA
- Sin estudios clínicos controlados que establezcan beneficios de intervención terapéutica en función de estudios de TH o trombofilia adquirida en AA

**\*Recomendaciones consensuadas en PARO (ver anexo).**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ.* 2004 Jul 17; 329(7458):152-5.
2. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 2010; 117:245-257.
3. Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod* 1997 Dec; 12(12):2820-3.
4. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003 Mar; 79(3):577-84.
5. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *Engl J Med* 1988 Jul 28; 319(4):189-94.
6. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a

- case-control study. *Hum Reprod* 2002 Feb;17(2):446-51.
7. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006 Nov; 33(11):2214-21.
  8. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991 Oct 10; 325(15):1063-6.
  9. Mezzesimi A, Florio P, Reis FM, D'Aniello G, Sabatini L, Razzi S, Fineschi D, Petraglia F. The detection of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Aug; 133(2):164-8.
  10. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJ. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996 Oct 5; 348 (9032):913-6.
  11. Dawood F, Farquharson R, Quenby S, Toh CH. Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss. *Fertil Steril* 80(3): 649-650.
  12. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 91(2): 290-295.
  13. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78(1):58-62.
  14. van Dunne FM, Doggen CJ, Heemskerk M, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005; 20:802-806.
  15. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003 Mar 15; 361(9361):901-8.
  16. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010 Apr;149(2):209-20.
  17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss. Guideline N° 25. London: RCOG, 2006.
  18. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Venous Thromboembolism, Thrombophilia. *Chest* 2008; 133; 844S-886S.
  19. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res*. 2009 Nov;124(5):e19-25.
  20. Otero AM, Sarto A, Amigo MC, Mijares M, Amante de Guggiari P, De Lisa E, Chumpitaz Gloria, Meschengieser S. Trombophilia y embarazo: consenso del Grupo CLAHT. *Arch Med Interna (Montevideo)*;30(2/3):59-63, set. 2008.

## Síndrome antifosfolípido del embarazo

**Dra. Mariana Stevenazzi**

El SAF, descrito por Hughes en 1983, es la trombofilia adquirida más frecuente. Puede ser primario (idiopático) o secundario (en el 95% de los casos a LES). El SAFE es causa de importantes problemas para el binomio materno-fetal: trombosis materna, RCIU, abortos recurrentes entre otros. Se postula también como causa probable de infertilidad. La importancia en el conocimiento de esta patología radica en la

posibilidad de prevención de las complicaciones con el tratamiento (trombosis y abortos recurrentes, fundamentalmente).

Aún hay puntos controversiales y dificultades con respecto al SAFE. Es difícil definir la relación causa-efecto dada la patogenia multifactorial. Se plantean además de los efectos en relación con los factores de la coagulación (protrombóticos), efecto contra la Anexina V y activación del complemento como factores etiológicos para la falla de implantación y PRE. Se discute también el variable potencial trombogénico de los diferentes anticuerpos en relación a la clínica así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (APAs) en mujeres sanas. Por otra parte siempre deben excluirse otras causas de mala historia obstétrica en relación a mal control de enfermedades coexistentes (HTA, enfermedad renal crónica, LES, diabetes).

### CUÁNDO DEBEMOS SOSPECHAR UN SAF

Frente a la ocurrencia de trombosis inexplicadas, alteraciones del embarazo vinculables, trombocitopenia inexplicada, alargamiento del tiempo de protrombina o aPTT, *livedo reticularis*, u otras alteraciones relacionadas a SAF (nefrológicas, neurológicas, cardíacas, entre otras).

**Recomendación de screening de APAs** según la ACCP'08, COGA (Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras), grupo CLATH'08, entre otros (Guías Italianas, Británicas, entre otras):

- Frente a historia médica u obstétrica sugestiva de SAF.
- PRE (3 o más AE < de 10 semanas) o Pérdida Fetal Tardía (PFT) (AE > 10 semanas) - ACCP: (IA), pretérminos < 34 semanas en relación a Pre-E severa o Eclampsia, RCIU (2C) o insuficiencia placentaria documentada (Eco doppler, Non Stress Test/NST). (Algunos consideran PRE 2 o más AE < 10 semanas).<sup>(1-5)</sup>

### DEFINICIÓN DE SAFE

Se define SAFE según los criterios de Sapporo (1999) y revisados en Sydney 2006 (Miyakis et al), debiendo estar presente 1 criterio clínico más 1 de laboratorio.<sup>(6,7)</sup>

Criterios clínicos: uno o más episodios de trombosis venosa, arterial y/o de pequeño vaso (imagen o evidencia histológica) en cualquier órgano o tejido y/o morbilidad del embarazo: una o más muertes fetales > 10 semanas de feto morfológicamente normal; uno o más pretérminos < de 34 semanas secundario a: Pre-E severa o Eclampsia (de acuerdo a la definición estándar) o insuficiencia placentaria (RCIU < p5 por ECO), oligohidramnios, hipoxemia fetal, sugeridos por Ecodoppler o NST, de fetos morfológicamente normales; tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados < de 10 semanas (excluidas otras causas: cromosómicas maternas o paternas, y anatómicas o endocrinas maternas).

Criterios de laboratorio: presencia de APAs en dos o más ocasiones, con una diferencia de 12 semanas como mínimo, según criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) '05: **ACA** (anticuerpos anticardiolipinas): isotipos IgG o IgM > de 40U GPL o MPL o > de percentil 99. **Anti β2 GPI** (anti beta 2 glicoproteína I) IgG o IgM > percentil 99. **AL** (anticoagulante lúpico) positivo.

El punto de corte y el requisito de dos o más determinaciones es importante para descartar falsos positivos, los cuales pueden ser a bajo título y transitorios vinculados a fármacos e infecciones, etc. El estudio de otros Ac que pueden estar presentes en el SAF pero menos frecuentes y de



dudosa sensibilidad y especificidad (antiAnexina V, antifosfatidilinositol, antiprotrombina, etc.) aún no han sido avalados, si bien están en desarrollo importantes estudios de investigación. Así como el isotipo IgA de los APAs.

Test para APAs: **ELISA** (para ACA y anti  $\beta$ 2GPI) y **LA Test** para AL. (aPTT-adequado a la detección de AL); Test de Veneno de Víbora de Russell diluido (dVVRT).<sup>(8)</sup>

## EVIDENCIA SOBRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN SAFE

Hay clara evidencia en cuanto al riesgo de trombosis en relación a SAFE, si bien es variable. La mayoría son venosos. Este riesgo aumenta aun más si se asocia a TH. Con respecto a las manifestaciones obstétricas hay evidencia de asociación con: Pre-E precoz y severa (ACA: OR 2,72 y AL: OR 1,45)<sup>(9)</sup>; RCIU, se vio un aumento en la frecuencia 30% vs 10% en población control (AL positivo 12% vs AL- 2%)<sup>(10)</sup>; PFT, se vio una fuerte asociación y mayor riesgo de recurrencia (AL OR 13, ACA IgG OR 3,6 e IgM OR 5,6)<sup>(11)</sup> y con AE < 10 semanas, si bien hay datos controversiales (unos a favor y otros en contra)<sup>(12-14)</sup>.

### Tratamiento

La **meta** es: prevenir complicaciones (morbimortalidad) materno-fetales (trombosis maternas y prevenir complicaciones obstétricas). El tratamiento siempre debe ser individualizado según cada caso particular.

Hay diferentes fármacos que se han utilizado y estudiado para el tratamiento del SAFE<sup>(15)</sup>. El ácido acetil salicílico (**AAS**) tiene un efecto beneficioso demostrado para prevención de pérdidas fetales, con tasa de Nacidos Vivos (NV) variable de hasta más de un 72% según reportes. Se recomienda a dosis bajas (50 a 100 mg/día) y debería suspenderse a las 35 semanas de gestación<sup>(16)</sup>. Las **heparinas** (no fraccionadas -HNF, o de bajo peso molecular- HBPM) han sido estudiadas también en varios trabajos. Hay evidencia sobre

el beneficio de su uso por sus efectos antitrombóticos conocidos, antiinflamatorios y por inhibición del complemento; ya sea asociada a AAS o no (tasas de NV 70 a 80%)<sup>(17-21)</sup>. Se recomiendan las HBPM por tener igual eficacia que las HNF y menos efectos secundarios (menos osteoporosis, menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina-HIT). Los **GC** (glucocorticoides) no se recomiendan. La **Gama Globulina Hiperimmune** (IVIG) tiene un lugar sobre todo para casos refractarios o vinculados a plaquetopenia autoinmune. La tasa de NV en un trabajo que comparo IGIV fue de 57% vs. 84% para el grupo que recibió HBPM más AAS<sup>(15)</sup>. La **Hidroxicloquina** se reserva para las pacientes portadoras de LES, en las cuales tiene un beneficio sobre la evolución de la enfermedad y efecto antiplaquetario. Es segura en el embarazo. En estudio su uso para SAFE primario. Las **Estatinas** si bien tienen un rol antiinflamatorio y antitrombótico se contraindican en el embarazo.

**Se recomienda monitorear cifras plaquetarias durante el uso de heparinas y de indicarse AAS en puerperio el consentimiento del Neonatólogo.**

## CONCLUSIONES

Según la revisiones bibliográficas revisadas se concluye que son necesarios estudios de buena calidad estadística para claras recomendaciones en SAFE. Existiendo aún puntos controversiales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG. Practice Bulletin. Antiphospholipid síndrome. Obstet. Gynecol. 2005; 106:1113.
2. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
3. Otero, Ana María; Sarto, Adriana; Amigo, Mary Carmen; Mijares, Mercedes; Amante de Guggiari, Paula; De Lisa, Elena; Chumpitaz, Gloria; Meschengieser, Susana. Trombofilia y embarazo: consenso del Grupo CLAHT. Arch. Med. Interna (Montevideo);30(2/3):59-63, set. 2008.
4. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D, Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thromb Res. 2009 Nov;124(5):e19-25.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline N° 17, revisal May 2003.
6. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999 Jul;42(7):1309-11.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Haematol 2006; 4(2):295-306.
8. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC; Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost. 2004 Oct; 2(10):1860-2.
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD,

## Recomendaciones terapéuticas en SAFE

Situación clínica	Conducta en embarazo y puerperio
Antecedente de trombosis	Profilaxis con dosis ajustada de Heparina más AAS 100 mg (2C) en embarazo y en puerperio por un mínimo de 6 semanas. O a largo plazo (Warfarina).
Antecedente de aborto tardío (> 10 s)	HBPM o HNF a dosis profiláctica o intermedia en embarazo y puerperio. Asociado AAS 100mg/día.
Antecedente de PRE (más 2 o 3 AE < 10 s) sin trombosis previa.	HBPM o HNF profiláctica más AAS en embarazo (1B). Profilaxis en puerperio por 6 semanas mínimo.
Antecedente de pretérminos < de 34 s por Pre-E severa/Eclampsia o RCIU.	AAS (2C) o AAS más HBPM en embarazo y profilaxis en puerperio.
APAs sin criterios clínicos de SAF	Control. Valorar según caso particular en base a criterio clínico: AAS o AAS más HBPM.

- Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006 Jan;132(2):171-96.
10. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995 Oct;86(4 Pt 1):555-9.
  11. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease. A metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2214-21.
  12. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Thrombophilias are not associates with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004 Feb; 91(2):290-5.
  13. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87 (4): 489-93.
  14. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1318-23.
  15. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G. Randomized study of subcutaneous LMWH plus aspirin versus IVIG in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003 Mar;48(3):728-31.
  16. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;183:1008-1012.
  17. Empson M, Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Systematic review of therapeutic trials. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99(1): 135-144.
  18. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997 Jan 25;314(7076):253-7.
  19. Kutteh WH. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Obstet Gynecol* 1996 May;174(5):1584-9.
  20. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with LMWH versus HUF. *Fertil Steril* 2005; 83(3):684-690.
  21. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002 Sep;100(3):408-13.

## Preeclampsia

**Dra. Isabel Moro**

### DEFINICIONES

**Pre-E:** PA  $\geq$  140/90 mm Hg + proteinuria  $\geq$  0,3g de 24 hrs. luego de la semana 20 de EG. (ACO&G)

**Pre-E Severa:**  $\geq$  160/110 mm Hg, proteinuria  $\geq$  5 g de 24 hs, oliguria, edemas, dolor en epigastrio o HD, disturbios cerebrales o visuales y/o edema pulmonar. Alteración de función hepática y trombocitopenia (síndrome HELLP).

**Eclampsia:** convulsiones en el contexto de Pre-E.

Factores de riesgo para desarrollar Pre-E

IMC  $>$  35 kg/m<sup>2</sup>, diabetes, HTA previa, enfermedad renal, edad  $\geq$  35 años, Pre-E previa.

La presencia de TH o adquirida puede contribuir a la expresión de severidad una vez que la Pre-E se ha desarrollado<sup>(3)</sup>.

Se encontró asociación entre TF y Pre-E severa. No se ha encontrado asociación entre mayor incidencia de Pre-E y TF.

La clínica de la Pre-E es proteiforme, dependiente del fenotipo de cada paciente y de la presencia de factores de riesgo. Se puede considerar como una respuesta materna a la placentación anormal.

### PRONÓSTICO

Un 6 a 55% presentan riesgo de recurrencia. Mayor riesgo si Pre-E  $<$  28 semanas de gestación (precoz) y HTA crónica. Un 35% de embarazadas con HTA gestacional (previo a semana 34) desarrollarán Pre-E. Por otra parte se asocia a mayor riesgo materno de HTA, cardiopatía isquémica y *stroke* a largo plazo.

Haber padecido Pre-E severa y precoz en embarazos previos puede ser indicación de derivación a hematólogo para valoración de SAF (ver capítulo de SAFE) (1).

Valorar en cada caso particular la solicitud del resto de exámenes de trombofilia; en reportes se las asoció a mayor severidad de Pre-E. Un metaanálisis de 25 estudios de 11.500 mujeres concluye sobre la asociación significativa de Pre-E y las siguientes trombofilias: FVL y FII G20210A heterocigoto y MTHFR homocigoto, ACA + e hiperhomocisteinemia (3). Las proteínas C y S y la AT no se asociaron ni a mayor incidencia ni a mayor severidad de Pre-E, por lo que no se sugiere su solicitud (2,3).

**Polimorfismos de la ACE** (Enzima Conversora de Angiotensina): en ausencia de trombofilia parecen ser un marcador predictivo de muerte fetal. La ACE está involucrada en eventos clave de la hemostasis y en procesos inflamatorios relacionados con Pre-E, además de su rol como modulador del tono vascular y de la proliferación de la célula muscular. Los polimorfismos de la ACE fueron asociados con mayor incidencia de Pre-E severa y según algunos autores su presencia sería indicación de profilaxis con HBPM 40 mg/día en embarazos futuros<sup>(2,4)</sup>.

### RECOMENDACIONES SEGÚN REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

No se recomienda el uso de HBPM profiláctica a mujeres con antecedentes personales (AP) de Pre-E<sup>(1,2,5)</sup> (excepto SAFE).

Se recomienda el uso de AAS 75-100 mg día (en la noche) (2B) comenzando previo a la planificación del embarazo (3B) y continuar hasta el parto (1A).

Suplementar con Calcio 1 g/día a aquellas que consumen menos de 600 mg de Ca diario (1A).

La recomendación 2) pasa a ser (1A) en caso de mujeres con alto riesgo de Pre-E ( $<$ 18 años, múltiparas, AP de Pre-E severa en gestación previa)<sup>(1,2,5)</sup>.

**\*Recomendaciones consensuadas en PARO (ver anexo).**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guide-

- lines (8th Edition). Chest 2008 Jun; 133 (6 Suppl): 844S-886S.
2. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, Mangos G, Moore MP, Muller P, Paech M, Walters B; Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008". Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009 Jun; 49(3):242-6.
  3. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006 Jan;132(2):171-96.
  4. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low molecular weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. Hypertension 2004; 45(1):86-91.
  5. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008 March;30 (3 suppl 1).

## Rol de la ecografía y ecodoppler color

**Dr. Marcelo De Agostini**

**Dra. Inés Alonzo**

**Dra. Rosario Morán**

**Dra. Cristina Cordano**

### CONSIDERACIONES GENERALES

La vigilancia prenatal tiene como objetivo proporcionar información acerca de la salud fetal, para lo cual entre otros parámetros es fundamental el estudio de su crecimiento y hemodinamia.

La ecografía obstétrica hoy día, es una herramienta inocua, no invasiva y de bajo costo que nos permite la determinación y seguimiento de la biometría fetal en función de la edad gestacional, con la posibilidad de elaborar "curvas" de crecimiento<sup>(1-3)</sup>. En base a éstas, es posible la pesquisa precoz de la restricción del crecimiento fetal, que comprende aquellos fetos que no pueden alcanzar su potencial de crecimiento predeterminado (menor al P5) y se asocia a mayor morbi-mortalidad perinatal como ya ha sido ampliamente demostrado<sup>(4)</sup>.

De los parámetros biométricos ecográficos, el "perímetro abdominal" ha demostrado ser el de mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la restricción de crecimiento fetal (RCF)<sup>(3;5;6)</sup>. El estudio ecográfico se completa con la valoración del líquido amniótico y de la placenta (maduración, decolamientos, hematomas); elementos éstos que también pueden mostrar cambios cuando se altera la salud fetal.

El Eco-Doppler-Color-Feto-Placentario, permite el estudio del flujo sanguíneo materno-fetal y de la circulación placentaria de forma no invasiva, inocua y reproducible. Su eficacia ha sido demostrada en el control del embarazo de alto riesgo obstétrico (EARO), logrando una reducción de la mortalidad perinatal del 49% vinculada a la hipoxia crónica, así como otras complicaciones y costos vinculados al embarazo y parto<sup>(7-10)</sup>.

El Eco-Doppler-Feto-Placentario evalúa los compartimientos maternos (arterias uterinas), placentario (arteria umbilical) y fetal (arteria cerebral media-ACM). También permite el estudio de flujos venosos (Ductus Venoso, Vena Cava Inferior, Vena Umbilical)<sup>(10,11)</sup>.

Las arterias uterinas sufren cambios propios del embarazo, que llevan a una disminución gradual de la impedancia en éstas hasta las 24 semanas logrando un flujo de baja resistencia que se mantiene normalmente por el resto de la gravidez. Son cambios patológicos los aumentos de la resistencia en estos vasos o la persistencia de Notch (incisión protodias-tólica) del lado placentario o bilateral (12). La persistencia de Notch en el 3º trimestre es un elemento de alerta y por tanto de vigilancia de la salud fetal (13).

La arteria umbilical conceptualmente evalúa la placenta. La insuficiencia placentaria se refleja en la disminución de los flujos de fin de diástole en éste vaso y o por aumentos de su resistencia; lo cual no sólo es un marcador de RCF de causa placentaria, sino que además es un signo de hipoxia fetal y plantea necesidad de vigilancia estricta. La ausencia de flujo de fin de diástole o el flujo reverso son indicadores que se asocian con una mortalidad perinatal elevada<sup>(11,14,15)</sup>.

El feto ante la hipoxia crónica, reacciona poniendo en juego mecanismos compensadores con el fin de preservar órganos nobles. En estudios prospectivos, ha sido demostrado que éste efecto protector alcanza su máxima intensidad 2 a 3 semanas antes de que se presenten alteraciones en el monitoreo fetal<sup>(11,14-16)</sup>.

La aparición de vasodilatación en la ACM se considera un signo de alerta y vigilancia estricta, a diferencia de cuando desaparece (retorna a valores de alta resistencia), momento que se considera de alarma, dado que se corresponde con fetos graves con acidosis y riesgo de muerte fetal inminente. Pueden considerarse además relaciones en la toma de decisiones obstétricas. Se ha visto que la relación cerebro/umbilical, predice "mejor" el riesgo y el aumento de la morbi-mortalidad que la arteria umbilical por sí sola. La alteración de los flujos venosos es un signo tardío y se corresponde con descompensación de los mecanismos compensadores, por tanto reflejan acidosis e insuficiencia cardíaca y preceden la muerte fetal. De las alteraciones venosas se pueden destacar: vena umbilical pulsátil, flujo reverso en la vena cava inferior y aumento del índice de pulsatilidad en el ductus venoso con flujo ausente o reverso. El hallazgo de un flujo alterado en cualquiera de estos vasos venosos se correlaciona con un PH < a 7,2. Las alteraciones en el ductus preceden en días la muerte fetal<sup>(8,17-20)</sup>.

### VIGILANCIA FETAL Y TROMBOFILIA

Las trombofilias son un grupo heterogéneo de alteraciones, que como se ha discutido a lo largo de la guía, algunas de ellas pueden asociarse a malos resultados obstétricos. Sin embargo, no todas las "trombofilias" se asocian a complicaciones materno-perinatales por lo cual debe identificarse claramente aquéllas que requieren de un control más estricto y eventualmente se vean beneficiadas por el tratamiento médico. En nuestro medio se ha generalizado que las pacientes con trombofilia y mala historia obstétrica deben considerarse de alto riesgo y debe indefectiblemente extremarse el control de salud fetal. Sin embargo, esta recomendación está basada en evidencia indirecta, extrapolada de estudios que demostraron asociación entre las pruebas de salud fetal y la morbi-mortalidad perinatal pero en poblaciones específicas (por ejemplo, RCIU, síndrome Pre-E)<sup>(4)</sup>, pero no precisamente en poblaciones con trombofilias.

Se ha determinado que cuando la trombofilia se asocia con estos resultados –como la presencia de RCIU– la utilización de la ecografía doppler tiene su máxima efectividad aumentando el valor predictivo positivo y la posibilidad de detectar poblaciones con alteración de la salud fetal. Cuando

estos estudios se utilizan en forma de tamizaje (por ejemplo, paciente con trombofilia pero ausencia de alteraciones materno-fetales clínicas) el valor predictivo positivo desciende dramáticamente y se pone en duda la efectividad del estudio.

La búsqueda bibliográfica actualizada a la fecha en que se finalizó esta guía nos demuestra que aún no existen publicaciones que nos permitan realizar recomendaciones basadas en buena evidencia y con un claro beneficio.

En cuanto al manejo del tratamiento con anticoagulantes y el control mediante Eco-Doppler-Feto-Útero-Placentario, se han publicado estudios observacionales y experimentales muy limitados (en calidad y en tamaño muestral) que han sugerido que el tratamiento con anticoagulantes logra una mejora de los diferentes parámetros hemodinámicos a nivel de la arterial umbilical<sup>(21-23)</sup> sin identificar beneficios clínicos relevantes.

En base a lo previamente descrito surge que a nivel internacional no existen guías clínicas específicas para el seguimiento ecográfico ni con Doppler-Feto-Placentario de los embarazos complicados con trombofilia. Sin embargo, existe la necesidad de pautar el seguimiento de estos embarazos realizando recomendaciones genéricas para ayudar a los clínicos en el seguimiento ecográfico y con Doppler-Feto-Placentario. Las evidencias relacionadas al control de la salud fetal y extrapoladas de poblaciones de alto riesgo obstétrico nos permiten clasificarla como evidencia de buena calidad asociadas con beneficio (1A y 1B). Sin embargo, el uso de la ecografía doppler en pacientes para guiar el tratamiento anticoagulante se basa en recomendaciones donde no existe evidencia para aconsejar ni desaconsejar su uso, por lo cual deberá ser evaluado por el clínico tratante.

**\*Recomendaciones consensuadas en PARO (ver anexo).**

## BIBLIOGRAFÍA

- Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small for date fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* 1971 Nov;2(7732):1002-6.
- Fescina RH, Ucieda FC, Cordano MC, Nieto F, Tenzer SM, López R. Ultrasonic patterns of intrauterine foetal growth in a Latin American Country. *Early Hum Dev* 1982 Jul;6(3):239-48.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guideline No. 31. London UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.
- Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 Mar;99(3):490-6.
- Cordano MC, Compte E, Bessis R, Papiernik E. Longitudinal follow-up of 100 patients at risk of intrauterine growth retardation: comparison of diagnosis in two periods. *J Perinat Med* 1988;16(1):61-6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin. 12. Washington DC: ACOG; 2000.
- Campbell S, D Wilkin D. Ultrasonic measurements of foetal head to abdomen circumference in the estimation of foetal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975 Sep;82(9):689-97.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007529.
- Crossen JS, Morris RK, ter RG, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
- Gagnon R, Van den Hof M. The use of fetal Doppler in obstet-

rics. *J Obstet Gynaecol Can* 2003 Jul;25(7):601-14.

- Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Dec;18(6):571-7.
- Becker R, Vonk R. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: depth of notch gives information on probability of adverse pregnancy outcome and degree of fetal growth restriction in a low-risk population. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(2):78-86.
- Harrington K, Cooper D, Less C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of the pre-eclampsia placental abruption, or delivery of a small for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Mar;7(3):182-8.
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Feb;23(2):119-25.
- Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Aug;32(2):160-7.
- Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloe BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Dec;18(6):564-70.
- Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Sep;152(1):3-12.
- Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Feb;37(2):135-42.
- Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Sep;159(3):559-61.
- Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Mar;170(3):796-801.
- Yu YH, Shen LY, Wang ZJ, Zhang Y, Su GD. [Effect of heparin on umbilical blood flow in patients with fetal growth retardation]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004 Apr;24(4):423-5.
- Chu HN. Effect of heparin on the ratio of peak systolic to least diastolic flow velocity of umbilical artery at second-trimester pregnancies. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005 Feb;40(2):109-11.
- Magriples U, Ozcan T, Karne A, Copel JA. The effect of anticoagulation on antenatal ultrasound findings in pregnant women with thrombophilia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Jan;19(1):27-30.

## Dímeros D (DD) o antígeno D

**Dra. Cecilia Guillermo  
Dra. Graciela Pedreira**

El antígeno D-dímero es un marcador de la degradación de la fibrina que se forma por la acción secuencial de 3 enzimas: la trombina, el factor XIIIa y la plasmina. La utilidad clínica de la determinación de los D-dímeros ha sido establecida en múltiples situaciones, especialmente para la exclusión de ETEV<sup>(1,2)</sup>.

Los ensayos comerciales actuales, miden un epítipo de los productos de degradación de la fibrina-FXIIIa por diferentes métodos. Todos usan anticuerpos monoclonales que

detectan éste epítoto luego de la acción del FXIIIa sobre la fibrina, y no los productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina previamente a la exposición del F XIIIa<sup>(1,3)</sup>.

Se han comparado el desempeño de múltiples ensayos para la detección de D-dímeros y su rol potencial en el diagnóstico de ETEV. ELISA, ensayos de fluorescencia, ELISA en microplaca y los ensayos turbidimétricos automatizados cuantitativos tienen más alta sensibilidad que la aglutinación de sangre entera (95% contra 85%) pero muy baja especificidad (50% vs 70%)<sup>(1,3)</sup>.

De ahí que la mayor utilidad de la detección de D-dímeros en la ETEV sea por su alto valor predictivo negativo especialmente en población de bajo riesgo para ETEV.

La naturaleza del D-dímero como antígeno y su comportamiento en los diferentes ensayos hacen que sea necesario una adecuada utilización e interpretación de los resultados en el contexto clínico del paciente, y que desde el laboratorio se establezcan los valores de corte para cada población en estudio, de tal manera que la decisión clínica sea la más apropiada<sup>(1,3)</sup>.

En el embarazo se agrega además el hecho de que numerosos marcadores de activación de los sistemas de coagulación y fibrinólisis, entre ellos los D-Dímeros, se encuentran aumentados, indicando una activación de la trombina y de la fibrinólisis luego de la fibrinoformación. A esto se agrega la necesidad imperiosa de establecer valores de corte de acuerdo a edad gestacional y para cada técnica utilizada, con el objetivo de establecer niveles de decisión terapéutica<sup>(4,5)</sup>.

En este contexto surge la hipótesis de que la determinación de D-dímeros durante la gestación pudiera ser de utilidad en el diagnóstico y predicción de ETEV, complicaciones del embarazo y monitorización del tratamiento antitrombótico. Sin embargo, el hecho de que el embarazo normal de mujeres sanas, se acompañe de aumento progresivo de los D-dímeros, empaña la utilidad clínica de este ensayo<sup>(4)</sup>.

Esta hipótesis fue desarrollada en nuestro país, por la Dra. Ana María Otero quien en su trabajo "D-dímeros ELISA en el control biológico de los tratamientos con heparina de bajo peso molecular del embarazo"<sup>(6)</sup>, plantea 2 objetivos primarios: "a) Mostrar los valores esperados de D-dímeros Elisa en los tres trimestres del embarazo de pacientes que siendo tratadas con HBPM por diferentes causas de trombofilia, cursaron su gestación sin complicaciones atribuibles a la misma, obteniendo como producto final un recién nacido vivo y b) Mostrar la sensibilidad de los mismos para advertir la aparición de complicaciones obstétricas que pueden aparecer aun bajo tratamiento con las dosis comúnmente empleadas de HBPM."

En cuanto a las características de la población, para el primer objetivo se incluyeron 113 pacientes con trombofilia documentada y malos antecedentes obstétricos que cursaron un nuevo embarazo bajo tratamiento con HBPM sin complicaciones y con recién nacido vivo. Para el segundo objetivo se presentan como ejemplo cuatro pacientes con SAFE y pérdida recurrente de embarazo que cursando un nuevo embarazo con HBPM mostraron una elevación inesperada de los D-dímeros coincidiendo con la aparición de complicaciones obstétricas.

A partir de los estudios realizados, concluye: de esta manera podemos obtener algunas conclusiones y hacer algunas sugerencias:

1. Los D-dímeros ELISA aumentan progresivamente durante todo el embarazo en estas pacientes como sucede en un embarazo normal.
2. La duplicación del valor de los D-dímeros de un mes a otro es sugestiva de una activación excesiva de la coa-

gulación, que deberá valorarse en conjunto con el obstetra. Si en esa valoración no se demuestran complicaciones se pasará a una vigilancia clínica más cercana.

3. La triplicación del valor de los D-dímeros en 30 días es una indicación de aumentar la dosis de HBPM, realizar control de crecimiento fetal y circulación feto placentaria en conjunto con el obstetra."

En base a esta recomendación de experto (Nivel de evidencia 3-4, C), se puso en práctica en nuestro país el control de las gestaciones complicadas con Trombofilia y tratadas con HBPM, con D-dímeros cuantitativos en forma periódica y modificándose la dosis de HBPM de acuerdo a las sugerencias surgidas en este trabajo.

Sin embargo a nivel internacional esta no es una práctica difundida.

En el trabajo de Yacizugliu y col. "The Role of Uterine Artery Doppler and Maternal Serum D-dimer Levels in Prediction of Preterm Labor", estos autores concluyen que los niveles de D-dímeros en el plasma materno y el Doppler de las arterias uterinas, serían 2 parámetros promisorios como predictores de parto prematuro, pero estas conclusiones deberían ser respaldadas por estudios prospectivos más amplios, antes de realizar una recomendación formal sobre su uso clínico<sup>(7)</sup>.

Dada la escasa bibliografía hallada, se consultaron a otros expertos en cuanto al uso de los D-dímeros en este escenario en su práctica diaria y se encontró que los mismos no son utilizados con estos objetivos<sup>(8)</sup> (Nivel de evidencia 4, C).

Serían deseables, y es conocido que se encuentran en marcha, estudios estadísticamente robustos, que respalden la experiencia adquirida durante años en nuestro país y evidencien la utilidad de los D-dímeros en las gestaciones complicadas con Trombofilia.

Otro aspecto que dificulta el uso práctico de los D-dímeros en el embarazo, es la necesidad de establecer valores de referencia para cada trimestre, valores de corte para cada patología, y cada técnica utilizada, y cada población de usuarias.

En este sentido, contamos con algunas publicaciones que tratan este punto.

Otero y cols.<sup>(6)</sup> establece para pacientes con trombofilia documentada y malos antecedentes obstétricos que cursaron un nuevo embarazo bajo tratamiento con HBPM sin complicaciones y con recién nacido vivo, los siguientes valores de referencia:

	V de R	1° Trim	2° Trim	3° Trim
Enzygnost DD	4-78 ug/l	22	36.5	72
Dimer test Gold EIA	<120 ng/ml	30	72	164
Asserachrom DD	< 500 ng/ml	280	545	872.5

Kline y cols.<sup>(9)</sup>, establece los siguientes valores de referencia en 50 embarazadas sin trombofilia cursando gestaciones normales, utilizando quimioluminiscencia en la determinación de DD.

Trimestre	Aumento desde la preconcepción, mg/L	
	Media	DS
Primero	0.163	0.421
Segundo	0.409	0.480
Tercero	0.690	0.580
Pos Parto	0.208	0.297

Finalmente, en el trabajo de Kovac y col, se establecen valores de corte para predecir ETEV durante el embarazo<sup>(5)</sup> en una población de 89 embarazadas sanas y 12 con sospecha de ETEV. Para la determinación de D-dímero, se utilizó *D-dimer testing Hemosil D-dimer HS* (IL), test rápido automatizado cuantitativo por inmunoaglutinación basado en latex (valor de ref 230 ng/mL).

Los valores propuestos fueron 286 para el primer trimestre, 457 para el segundo y 644 ng/mL para el tercero.

Conclusiones: por lo tanto, no se encuentra hasta el momento actual, en la bibliografía revisada evidencia suficiente para recomendar la utilización de los D-dímeros en el seguimiento de pacientes embarazadas portadoras de trombofilia con gestaciones complicadas, ni para la toma de decisiones terapéuticas basadas en su determinación<sup>(1,4)</sup> **(4C)**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
2. Philbrick JT, Heim S. The D-Dimer Test for Deep Venous Thrombosis: Gold Standards and Bias in Negative Predictive Value. *Clin Chem*. 2003 Apr; 49(4):570-4.
3. D-Dimer PLUS. Dade Behring. Mayo 2003. [acceso 24 de mayo 2010]. Disponible en: www.dadebehring.com.
4. Eichinger S. D-Dimer Testing in Pregnancy. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 327-329.
5. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, Radojkovic D, Elezovic I. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Jan; 148(1):27-30.
6. Otero AM, Lens D, Pons E, Pou Ferrari R, Attarian D, Motta N. D-dímeros ELISA en el control biológico de los tratamientos con heparina de bajo peso molecular del embarazo. *Rev Med Urug* 2006; 22: 52-58.
7. Yacizugliu F, Oran R, Özsoy B, Aygün M, Özyurt ON, Demirbafl R, Çebi Z. The Role of Uterine Artery Doppler and Maternal Serum D-dimer Levels in Prediction of Preterm Labor. *Perinatal J* 2007; 15(3):99-107.
8. Sarig G, Many A, Gris Christophe J, Middeldorp S, Carp H, De Santis M, Derksen R, Petri M, Ortel T. Uso de los D-Dímeros. [acceso 21 abril-15 mayo 2010]. Comunicación personal. (\*)
9. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. *Clin Chem* 2005 May;51(5):825-9

Nota: (\*), mails a disposición del lector (hematología@hc.edu.uy)

## Lipoproteína A

**Dra. Graciela Pedreira**  
**Dra. Cecilia Guillermo**

La lipoproteína a (LipoA), fue descrita por Berg en 1963 y pertenece a las LP con mayor poder trombogénico. Respecto a su estructura la LipoA es una LP de baja densidad (LDL). Su acción fisiológica no es bien conocida, ya que personas con valores indetectables de ella no presentan un fenotipo específico. Numerosos estudios por otra parte han demostrado que valores aumentados de LipoA en plasma se asocian con aumento del riesgo para el desarrollo de patología aterosclerótica (enfermedad coronaria, arteriopatía obstructiva, accidente cerebro vascular)<sup>(1,2)</sup>.

Su síntesis se realiza a nivel hepático y poco se sabe sobre su catabolismo. El riñón tiene una función importante en

el mismo, ya que pacientes con síndrome nefrótico o insuficiencia renal severa, presentan aumento de la concentración plasmática de LipoA. La LipoA es una forma modificada de LDL en la cual una gran glicoproteína, ApoA, se une en forma covalente a la ApoB a través de puentes disulfuro. La ApoA contiene cinco dominios ricos en cisteína, llamados "kringles" por su parecido con las galletitas danesas de ese nombre<sup>(3)</sup>.

El cuarto *kringle* es homólogo al dominio del plasminógeno que se une a la fibrina. Dada esta homología, la LipoA interfiere en la fibrinólisis compitiendo con el plasminógeno en su unión molecular<sup>(3)</sup>.

La LipoA también se une a macrófagos a través de un receptor de alta afinidad que promueve la formación de células espumosas, así como el depósito de colesterol en las placas de ateroma. Elevadas concentraciones de LipoA tendrían una actividad antifibrinolítica. La LipoA inhibe competitivamente al plasminógeno en su unión al fibrinógeno y fibrina, inhibiendo también la activación del plasminógeno a plasmina a través de la vía del tPA<sup>(3)</sup>.

Como otros compuestos que contienen grupos sulfidril, la homocisteína aumenta la unión de la LipoA a la fibrina.

La LipoA estimularía la síntesis de PAI I en las células endoteliales y PAI II en los monocitos. También tiene la propiedad de unirse al TFPI, regulador de la vía de coagulación dependiente de factor tisular, expresado en monocitos, células endoteliales y plaquetas, inactivando este factor.<sup>(3)</sup>

También tendría propiedades antitrombogénicas inhibiendo por ejemplo la agregación plaquetaria inducida por colágeno, lo que explicaría la diferencia de conclusiones realizadas en diferentes cohortes de pacientes.

No obstante existe un porcentaje elevado de estudios que concluyen en su importancia como factor de riesgo independiente, en la ocurrencia de síndromes coronarios, ACV, trombosis y trombo embolismo venoso. Como ya mencionáramos esta propiedad se relacionaría por su similitud estructural con el plasminógeno.<sup>(3)</sup>

El embarazo se asocia con un estado de hipo fibrinólisis. El aumento de la LipoA influye en la fibrinólisis y podría tener un efecto desfavorable en la evolución del mismo. La concentración de LipoA aumenta en el embarazo normal entre las 10 y 35 semanas de gestación, duplicando su valor aproximadamente.<sup>(4,5)</sup>

Los estudios realizados a pacientes con y sin embarazos complicados brindan resultados diversos.

Las pacientes con Pre-E suelen tener valores aumentados de LipoA.<sup>(6)</sup>

Elevadas concentraciones plasmáticas de LipoA, genéticamente determinada, son un factor de riesgo conocido de la enfermedad cardiovascular. Del mismo modo influirían en el desarrollo de la Pre-E al promover una disfunción endotelial, teniendo a nivel de la placenta un ambiente fibrinolítico empobrecido.<sup>(3)</sup>

Los métodos utilizados para determinar las concentraciones plasmáticas de LipoA son de diferente tipo: electroforéticos, electroinmunodifusión, EIA, RIA, inmunoturbidimetría y ELISA.<sup>(7)</sup>

En nuestro medio, se realizó un trabajo para establecer la "Prevalencia de altas concentraciones de lipoproteína (a) en embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal intrauterino"<sup>(8)</sup>.

Transcribimos los resultados obtenidos, en la siguiente tabla.

Este trabajo concluye: "la Lp(a) se encontró en valores superiores a 300 mg/L en 3/50 (6%) de la población control y en 11/30 (36,6%) de las mujeres con RCFIU. Los valores

elevados de Lp(a) en las mujeres con RCFIU oscilaron entre 930 y 2.020 mg/L. Los valores elevados de Lp(a) se confirmaron fuera del embarazo en 100% de las mujeres con RCFIU. Todas las mujeres con niveles altos de Lp(a) tenían historia familiar de enfermedades cardiovasculares. Conclusión: existe una asociación significativa de altos niveles de Lp(a) en mujeres con RCFIU. Estudios más completos de los mecanismos fibrinolíticos podrían ser de interés en mujeres con RCFIU."

**Tabla I. Resultados**

	<b>Control</b>	<b>RCFIU</b>	
N	50	30	
Lp(a) mediana	176,9	844,0	p=0,0035*
Lp(a) rango	7 - 860	12 - 2020	
Lpa > 300 mg/L	3 (6%)	11 (36%)	p = 0,0014**
			OR = 9 (IC95% = 2,3 - 36,2)

\* Test de Mann Whitney; \*\* Test de Fisher - RCFIU: restricción del crecimiento fetal intrauterino.

- Manten GT, Voarbij HA, Visser GH. Lpa in pregnancy: a critical review of the literature. *Gynecol Reprod Biol* 2005 Sep 1; 122 (1):13-21.
- Siekmeier R, Scharnag H, Kostner G. Lpa -structure, epidemiology, function and diagnostic of a cardiovascular risk marker. *Open Clin Chem J* 2008;1:79-91.
- Manten GT, Franx Y, van der Hoek T. Changes of plasma Lpa during and after normal pregnancy in Caucasians. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 Aug; 14(2):91-5.
- Mori M, Mori A, Saburi: Levels of Lpa in normal and compromised pregnancy. *J Perinatal Med* 2003; 31:23-28.
- Manten GT, van der Hoek, Marko S, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, Franx A. The role of lipoprotein a in pregnancies complicated by preeclampsia. *Med Hypothese* 2005;64 (1):162-169.
- Marcovina SM, Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a) immunoassays: comparison of a semi-quantitative latex method and two monoclonal enzyme immunoassays. *Int J Clin Lab Res.* 1995;25(4):201-4.
- Otero AM, Dellepiane M. Prevalencia de altas concentraciones de Lpa en embarazos complicados con RCIU. *Rev Med Urug* 2005; 21(3).
- Manten GT, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, Franx A. Lipoprotein (a) in pregnancy: A critical review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Sep 1;122(1):13-21.

## Factor VIII

**Niveles durante el embarazo y su relación con la Preeclampsia, Síndrome HELLP y RCIU severo**

**Dra. Graciela Pedreira**  
**Dra. Cecilia Guillermo**

El embarazo normal cursa con un estado de hipercoagulabilidad. El FVIII entre otros aumenta durante el embarazo.<sup>(1)</sup>

Nos referiremos a la relevancia que pudieran tener los valores elevados de FVIII en relación a la presencia de ETEV, insuficiencia útero-placentaria, en particular con la Pre-E, síndrome HELLP y RCIU<sup>(2)</sup>.

Según Witsenburg y col<sup>(3)</sup> entre 1 y 5% de los embarazos presentan complicaciones importantes tales como: Pre-E, síndrome HELLP, RCIU severo, aborto y prematuridad. Ello se relacionaría con una pobre invasión trofoblástica de las arterias espiraladas maternas, lo que daría lugar a un síndrome de insuficiencia útero-placentaria. El mecanismo de esta situación aún no está totalmente aclarado, pero se piensa que sería multifactorial: causas inmunológicas y factores genéticos estarían involucrados. Entre ellos podría contarse la presencia de factores que intervienen en la coagulación sanguínea.

Estos autores estudiaron la importancia del FVIII y su vínculo con las complicaciones mencionadas<sup>(3-5)</sup>.

Asimismo los valores encontrados difieren según el grupo sanguíneo<sup>(3)</sup>. Sin embargo estos autores encontraron, tanto en el grupo de pacientes embarazadas con ETEV, como en el grupo control, valores similares de FVIII C: 123 UI/dl, estratificándolos según el grupo sanguíneo ABO<sup>(3)</sup>. Se encontró en este trabajo, usando un modelo de regresión logística ajustado a edad y grupo sanguíneo, que no habría un claro vínculo entre los niveles de FVIII y las complicaciones mencionadas a excepción del RCIU severo, con (OR 2.9, CI 1,0-8,7) o sin (OR 2,0, CI 0.7-6,4) hipertensión asociada. Se vio que el aumento de los niveles de FVIII se asociaría con un riesgo 2-3 veces mayor de presentar RCIU severo, si bien el tamaño de la muestra no permite sacar conclusiones definitivas<sup>(3)</sup>.

A nivel internacional Gwendolyn T.R et al<sup>(9)</sup> realizan una revisión respecto a la importancia de la determinación de la lipoproteína A durante el embarazo normal y complicado con preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Se utilizó MEDLINE, en una revisión desde enero de 1966 a mayo de 2003, para la búsqueda de artículos relevantes en inglés. Se identificaron publicaciones adicionales a través de las referencias bibliográficas de artículos seleccionados. Los estudios fueron revisados aplicando criterios estrictos predefinidos. La metodología y los resultados de los estudios de la Lp(a) en el embarazo normal y complicado fueron muy diversos. La Lp(a) en el transcurso de un embarazo normal, puede aumentar o mantenerse inalterada. Se vio que mujeres con preeclampsia tuvieron valores de Lp(a) más altos, más bajos o inalterados, comparados con mujeres con embarazos normales.

En conclusión los estudios publicados sobre Lp(a) en el embarazo difieren sustancialmente en los métodos de estudio utilizados, en el tamaño de las muestras, en el diseño del estudio y en la etnia de la población estudiada.

Por lo tanto no hay evidencia suficiente hasta el momento actual que justifique en la mujer embarazada, la determinación sistemática de la Lipo A, como factor de riesgo obstétrico (\*) (3C).

Sin embargo en mujeres con patología obstétrica (abortos repetidos, RCIU, pre-E) y antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica en edades precoces, podría considerarse su determinación, aunque por el momento no conlleva a la instauración de ninguna medida terapéutica.

**\*Recomendaciones consensuadas en PARO (ver anexo).**

## BIBLIOGRAFÍA

- Sattar N, Clark P, Greer A. Lp a levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with preeclampsia. *Atherosclerosis* 2000 Feb; 148(2):407-411.

Marietta y cols evidenciaron que niveles elevados del FVIII podría constituir un factor de riesgo para pérdidas de embarazo tempranas, aunque dada la variabilidad fisiopatológica que presenta este factor, no habría evidencia para incluirlo dentro de los estudios de screening para aborto recurrente<sup>(6)</sup>.

Conclusión: si bien se sabe que un aumento en los valores del FVIII se vincula a un mayor riesgo de eventos trombóticos, no se encontró una asociación similar respecto a complicaciones referidas al embarazo<sup>(7,8)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003 Jun;16(2):153-68.
  2. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica* 2005;1(10):1-5.
  3. Witsenburg CP, Rosendaal FR, Middeldorp JM, Van der Meer FJ, Scherjon SA. Factor VIII levels and the risk of preeclampsia, HELLP syndrome, pregnancy related hypertension and severe intrauterine growth retardation. *Thromb Res.* 2005;115(5):387-92.
  4. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Büller HR. High plasma concentration of fVIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83(1): 5-9.
  5. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 326=331.
  6. Marietta M, Fachinetti F, Sgarbi L, Simoni L, Bertesi M, Torelli G, Volpe A. Elevated plasma levels of fVIII in women with early recurrent miscarriage. *J Thromb Haemost* 2003; 1(12):2536-9.
  7. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114 (5/6): 409-414.
  8. James AH, Tapson VF. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:216-219.
-



## Anexo

### Recomendaciones de PARO de HC y CHPR

Niveles de evidencia	
1	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos randomizados y controlados.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos control.
3	Estudios no analíticos como informes de casos y serie de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia para recomendar su uso.
B	Existe evidencia discreta para recomendar su uso.
C	La evidencia no es concluyente y no se puede recomendar ni desaconsejar su uso. Otros factores pueden influir en el uso de esta intervención.
D	Existe discreta evidencia para desaconsejar su uso.
E	Existe buena evidencia para desaconsejar su uso.

\* Adaptado de los criterios de evaluación de la evidencia descritos en la Canadian Task Force en cuidado preventivo de salud (12).

### Cuándo solicitar estudios de trombofilia

Antecedente de ETV idiopático (2B).
Antecedente familiar de 1er. grado de TH y ETV antes de los 50 años (2B).
Antecedentes de modificaciones obstétricas vinculables (MOV) a trombofilia (ver recomendaciones según situación particular)
No se recomienda: en antecedentes obstétricos familiares vinculables a trombofilia (4D).

**Panel de trombofilia. Se recomienda solicitar:** ACA, anti  $\beta$ 2GPI e IL. PS; PC y AT, FVL y FII G20210A. Homocisteinemia.

LipoA y FVIII. No hay evidencia concluyente de su estudio (3C y 4C respectivamente).

MTHFR: no se recomienda (4E).

**Oportunidad:** Tener en cuenta que la PS desciende en el embarazo; la PC y PS disminuyen durante el ETEV y tratamiento con Warfarina y la AT con el uso de Heparina.

### Recomendaciones de prevención de ETEV

Situación clínica	Conducta en embarazo	Conducta en puerperio
TH bajo riesgo sin ETEV	Control o profilaxis con HBPM o HNF con factor de riesgo (FR) (1C)	Profilaxis (2C) o control.
TH bajo riesgo c/1 ETEV previo	Profilaxis (con FR) o control (2B)	Profilaxis o dosis intermedias (2B)
TH alto riesgo sin ETEV previo	Profilaxis (2C)	Profilaxis (2C)
TH alto riesgo c/1 ETEV previo, no anticoagulada crónica.	Profilaxis (dosis profiláctica, intermedia o ajustada) (2B)	Profilaxis (dosis profiláctica, intermedia o ajustada). Por 6 semanas mínimo.
Sin TH y c/1 ETEV previo asociado a FR transitorio.	Control.	Profilaxis. (1C)
Sin TH c/ 1 ETEV previo, asociado a embarazo o estrógenos.	Profilaxis periparto. Control y/o profilaxis en el resto de la gestación de acuerdo a otros factores de riesgo (2B).	Profilaxis (dosis profilácticas o intermedias) (2B)
Sin TH y 1 ETEV idiopática previa no anticoagulada crónica.	Profilaxis (dosis profilácticas o intermedias) o control.	Profilaxis (dosis profilácticas o intermedias). (1C)
2 o más ETEV previos, con o sin TH	Profilaxis (dosis profilácticas, intermedias o ajustadas).	Profilaxis (dosis profilácticas, intermedias o ajustadas). Por 6 semanas
2 o más ETEV previos con o sin TH, anticoagulada	Dosis ajustadas.	Anticoagulación crónica.

Situación clínica: SAFE	Conducta en embarazo	Conducta en puerperio
Sin ETEV previa, no anticoagulada crónica.	Profilaxis y/o AAS 100 mg/día (valorar según MOV).	Profilaxis con HBPM por 6 semanas.
Con ETEV previa, no anticoagulada crónica.	Dosis ajustadas de HBPM o HNF + AAS 100 mg/día.	Dosis ajustadas mínimo 6 semanas (2C)

Situación clínica: cesárea	Conducta
Bajo riesgo (embarazo no complicado y sin FR)	Deambulaci3n precoz
Moderado riesgo (> 35 a1os, multiparidad, Pre-E, cesárea de urgencia, infecci3n, sangrado, inmovilidad )	Profilaxis c/ HBPM o Medias elásticas.
Alto riesgo (2 o m1s FR moderado, cesárea c/ histerectomía, ETEV previo y TF)	Dosis profilácticas, intermedias o ajustadas, segun caso clínico, por 6 semanas. (2B)

### Dosis de anticoagulantes en embarazo y puerperio

Dosis profilácticas de HBPM.	Enoxaparina 40 mg s/c día o Nadroparina 40 mg (0,4 cc) s/c día.
Dosis profilácticas de HNF.	HNF 5.000 UI s/c cada 12 horas.
Dosis intermedias de HBPM.	Enoxaparina o Nadroparina 40 mg s/c cada 12 horas.
Dosis intermedias de HNF.	HNF 7.500-10.000 UI s/c cada 12 horas.
Dosis ajustadas de HBPM.	Enoxaparina o Nadroparina 1 mg/kg peso s/c cada 12 horas.
Dosis ajustadas de HNF.	HNF s/c cada 12 horas ajustada a un aPTT de al menos el doble del control.
Anticoagulaci3n posparto.	Warfarina v/o ajustada a un INR 2-3 x 6 semanas

### Otras situaciones

Homocisteinemia aumentada: ácido fólico
Embarazadas en anticoagulaci3n cr3nica con Warfarina, pasar a HBPM a dosis ajustada.
Anestesia neuroaxial: suspender HBPM 12 a 24 hs previas. Retomar 12 hs luego de extraído el catéter.
Se contraindican los ACO (anticonceptivos con estrógenos) con antecedentes de ETEV y TF.

**Bibliografía:** 1) Lussana F et al. Guías Italianas (SISSET) Thrombosis Research 124 (2009) e19-e25. 2) Bates SM, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. ACCP (8° edition) CHEST 2008; 133: 844S-886S. 3) Practice bulletin. ACOG. Number 113, July 2010. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 4) Guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Enero de 2010.

### Recomendaciones sobre el estudio de D-dímeros y embarazo

<b>Etapa diagn3stica ETEV</b>	Alto valor predictivo negativo (guiado por algoritmos).
<b>Mala historia obstétrica</b>	No hay recomendaciones. De indicarse tratamiento con HBPM no hay recomendaciones sobre el ajuste de dosis en base a los niveles de DD. (Valorar segun caso, y a criterio del médico tratante) (4C).

### Recomendaciones en TF y mala historia obstétrica

Situaci3n clínica	Estudios de TF	Conducta
<b>PRE</b>	FVL, G20210A y déficit de PS. (2B) APAs (AL, ACA y antiβ2GPI) (1A)	Si TFH documentada: HBPM profiláctica embarazo y 6 semanas de puerperio.(3C) Si SAF: AAS y HBPM profiláctica (1B)
<b>PRE</b>		Sin TF: no tratamiento.

<b>Amenaza de aborto, aborto en curso, decolamientos, hematomas retroplacentarios sin antecedentes de trombofilia</b>	No estudio de TF, ni tratamiento empírico. (segun caso particular: estudio de APAs) (4C)
<b>Antecedente de 1 AE &lt;10 sem.</b>	No estudio, ni tratamiento empírico. (segun caso particular: estudio de APAs) (4C)

**Recomendaciones de estudio de SAF**

<p><b>Frente a historia médica sugestiva de SAF:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Trombosis inexplicadas: venosas, arteriales y/o de pequeño vaso (imagen o evidencia histológica) en cualquier órgano o tejido.</b> *criterio clínico.</li> <li>2) Trombocitopenia inexplicada.</li> <li>3) Alargamiento del tiempo de protrombina o aPTT.</li> <li>4) <i>Livedo reticularis</i>.</li> <li>5) Otras alteraciones relacionadas a SAF (nefrológicas, neurológicas, cardíacas, etc.).</li> </ol>	<p><b>Frente a historia obstétrica sugestiva de SAF:</b> criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) PRE (3 o más AE &lt; de 10 semanas, inexplicados y consecutivos) (excluidas otras causas: cromosómicas maternas o paternas, y anatómicas o endocrinas maternas). ACCP: (1A)</li> <li>2) PFT (AE &gt;10 semanas de feto morfológicamente normal) ACCP: (1A).</li> <li>2) Pretérminos &lt; 34 semanas en relación a Pre-eclampsia severa o E, RCIU o insuficiencia placentaria documentada (oligohidramnios, hipoxemia fetal por Eco doppler o NST) en fetos morfológicamente normales. (2C) (Algunos consideran PRE más de 2 AE &lt; 10 semanas).</li> </ol>
--	---

**Solicitar:**1) **ACA IgG e IgM.**2) **Anti  $\beta$ 2GPI IgG e IgM**

(Por técnica de ELISA) (Positivo si &gt; de 40 U GPL y MPL o &gt; del percentil 99).

3) **Anticoagulante Lúpico (AL)** (por test validados para AL-LA test).**Si son positivos deben repetirse a las 12 semanas.****Se considera SAF si presenta 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.****Recomendaciones terapéuticas en SAFE**

Situación clínica	Conducta en embarazo y puerperio
Antecedente de trombosis	Profilaxis con dosis ajustada de HBPM o HNF más AAS 100 mg (2C) en embarazo y en puerperio por un mínimo de 6 semanas. A largo plazo Warfarina.
Antecedente de aborto tardío (>10s)	HBPM o HNF a dosis profiláctica o intermedia en embarazo y puerperio. Asociado AAS 100 mg/día.
Antecedente de PRE (más de 2 o 3 AE <10s) sin trombosis previa.	HBPM o HNF profiláctica más AAS en embarazo (1B). Profilaxis en puerperio por 6 semanas mínimo.
Antecedente de pretérminos < de 34 semanas por Pre-E severa /E o RCIU.	AAS (2C) o AAS más HBPM en embarazo y profilaxis en puerperio.
APAs sin criterios clínicos de SAF	Control. Valorar según caso particular en base a criterio clínico: AAS o AAS más HBPM.

**Recomendaciones de ECO Doppler-Feto-Placentario (4C)**

<p>1) A partir de las 24 semanas, seguimiento ecográfico de la antropometría fetal, elaborando curvas de crecimiento y Doppler-Feto-Placentario (en pacientes de ARO por TF de alto riesgo y malos resultados obstétricos). Es importante destacar que se trata sólo del punto de partida de este seguimiento, no obligando al obstetra a realizar ninguna intervención.</p>
<p>2) En pacientes de ARO por TF de alto riesgo y malos resultados obstétricos: mensualmente, ecografía y Doppler-Feto-Placentario hasta el término.</p>
<p>3) Ante alteraciones en el crecimiento o en la hemodinamia fetal identificadas en el seguimiento, se deberá individualizar y adaptar a cada caso en particular.</p>
<p>No hay recomendaciones específicas sobre el manejo terapéutico según resultados de Eco Doppler.</p>

## Participantes

### Facultad de Medicina - UdelaR - Montevideo

**Dra. Díaz, Lilián.** Profesora Directora de Cátedra de Hematología-Hospital de Clínicas-HC

**Dr. Sosa, Leonardo.** Profesor Director de Clínica Médica B y de UDAARO HC

**Dra. Conselo, Estela.** Profesora Agregada de Cátedra Ginecitológica B y de UDAARO

**Dr. Sosa, Claudio.** Profesor Adjunto de Clínica Ginecitológica CHPR/Profesor Adjunto del Departamento de Medicina Preventiva y Social - Instituto de Higiene

**Dra. Guillermo, Cecilia.** Profesora Agregada de Cátedra de Hematología-HC

**Dr. Isaurralde, Hugo.** Profesor Agregado de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Pedreira, Graciela.** Profesora Agregada de Laboratorio-Hematología-HC

**Dr. Zunino, Juan.** Profesor Adjunto de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Stevenazzi, Mariana.** Profesora Adjunta de Clínica Médica B y de UDAARO HC

**Dra. Riva, Eloisa.** Asistente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Moro, Isabel.** ex Asistente de Cátedra de Hematología-HC

**Dr. Galeano, Sebastián.** ex Asistente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Kescheran, Francis.** ex Asistente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Rocca, Alejandra.** Asistente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Oliver, Carolina.** Asistente interina de Cátedra de Hematología-HC

**Dr. De Agostini, Marcelo.** Profesor Adjunto de Clínica Ginecitológica B-UDA ECO HC

**Cordano, Cristina.** Profesora Agregada de Ginecología B- UDA ECO de HC

**Dra. Alonzo, Inés.** Asistente de Clínica Ginecitológica B-UDA ECO de HC

**Dra. Nozar, Fernanda.** Ex asistente de Clínica Ginecitológica C y Docente Honoraria Especializada de Clínica Ginecitológica A

**Dra. Lorenzo, Mariana.** Residente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Sosa, Carolina.** Residente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Córdoba, Carolina.** Residente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Guadagna, Regina.** Residente de Cátedra de Hematología-HC

**Dra. Oholeguy, Paula.** Residente de Clínica Ginecitológica B

**Dra. Morán, Rosario.** Residente de Clínica Ginecitológica B

**Dra. Manzano, Andrea.** Hematóloga-PARO de CHPR-Lab. CHPR

**Dra. Damiano, Sandra.** Hematóloga-INCA

**Dra. Pérez, Natalia.** Asistente de Clínica Ginecitológica B y de UDAARO HC

**Dra. Cora, Mariana.** Ex Asistente de Clínica Médica B - GIII en UDAARO de HC

**Dra. Guirado, Mariana.** Asistente de Clínica Médica B y de UDAARO HC

**Dra. Leites, Laura.** Asistente de UDAARO HC

**Dra. Zubiaurre, Valentina.** Asistente de Clínica Médica B y de UDAARO HC

**Dra. Oper, Djalma.** Residente de Clínica Médica B

**Dr. Irureta, Sebastián.** Residente de Clínica Médica B

**Dra. Blanco, Lucía.** Postgrado de Hematología

**Dra. Villano, Fiorella.** Postgrado de Hematología

**Dra. Laluz, Florencia.** Hematóloga de Paysandú

**Dra. Santamarina, Cynthia.** Postgrado de Hematología

**Dra. Larraburu, Soledad.** Postgrado de Hematología

**Dra. De Guida, Rosanna.** Postgrado de Hematología

### AGRADECIMIENTO

Agradecemos el invaluable aporte de la Biblioteca Nacional de Medicina (BINAME) y Centro Nacional de Documentación en Información en Medicina y Ciencias de la salud (CENDIM), en la persona de la Lic. Carmen Poittevin, que realizó la corrección de la presentación bibliográfica del trabajo en su conjunto.