

TROMBOFILIAS CONGÉNITAS

IMPACTO REPRODUCTIVO Y

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

DR. RODRIGO SÁEZ A.

DR. ANDRÉS PONS G.

CENTRO ESPECIALIZADO DE VIGILANCIA MATERNO-FETAL.

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL.

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

DR. ALFREDO M. GERMAIN A.

CENTRO ESPECIALIZADO DE VIGILANCIA MATERNO-FETAL.

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL.

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

CENTRO DE ESTUDIOS TROMBOSIS Y HEMOSTASIA.

CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

La intención de esta publicación ha sido revisar la relación existente entre las condiciones pro-trombóticas hereditarias conocidas como trombofilias congénitas y algunas de las patologías más severas que pueden ocurrir durante la gestación. Las trombofilias pueden afectar desde la implantación, formación y funcionamiento de la placenta, manifestándose como abortos a repetición, cuadros hipertensivos severos, restricción de crecimiento y hasta la muerte fetal. Estas enfermedades, al estar relacionadas a trombofilias, abren una ventana a la posibilidad de establecer nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

SUMMARY

Our aim is to review the association between a group of pro-thrombotic conditions called thrombophilias, diseases that could compromise the implantation, the development of the placenta, and produce recurrent miscarriages, severe hypertension, fetal growth restriction and fetal demise. This association opens new opportunities for prevention and treatment during pregnancy. We reviews the current strategies for diagnosis and clinical management.

INTRODUCCIÓN

El Tromboembolismo (TE) es la principal causa de muerte materna durante el embarazo y post parto en los países desarrollados de Europa y América. En nuestro país, si bien no es la causa principal, su importancia radica en que ha sido la única que ha ido aumentando en forma relativa.

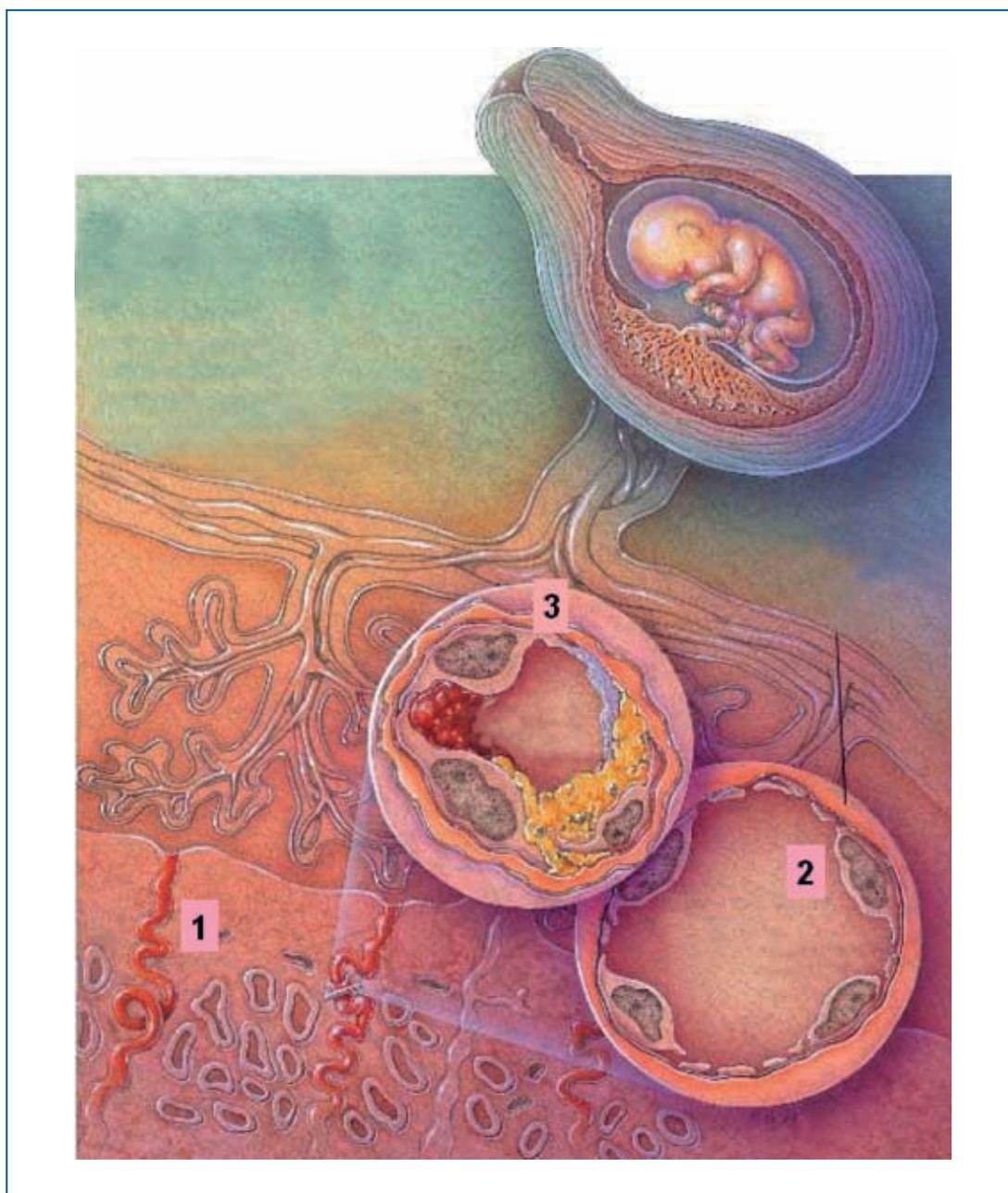
El interés por las trombofilias durante el embarazo no se produce sólo por la presencia de TE, sino por su asociación con una serie de patologías propias de la gestación.

Se suele syndicar a una paciente como portadora de una mala historia obstétrica (MHO) cuando tiene antecedentes de aborto recurrente (AR), preeclampsia severa (PES), parto pretérmino (PP), restricción de crecimiento fetal (RCF), desprendimiento prematuro de placenta (DPP) o feto muerto in útero (FMIU). Estas patologías tienen un elevado riesgo de recurrencia, el que en algunos casos puede llegar hasta el 50%. La falla en la formación o del funcionamiento placentario suele considerarse como el factor común de estos casos. Al analizar las causas de estas fallas reproductivas se ha ido develando la aparición de un grupo antes desconocido de condiciones pro-trombóticas denominadas trombofilias (1,2,3,4). Las trombofilias fueron descubiertas en pacientes y familias con historia de trombosis venosas y/o arteriales. Se deben estudiar ante ca-

Su frecuencia es variable, depende de la población analizada y de la cantidad de trombofilias que se busque. En forma colectiva están presentes en cerca del 15% de la población europea, son responsables de más del 50% de los tromboembolismos maternos y se han asociado a un incremento variable de 2 a 5 veces del riesgo de mala historia obstétrica. Fuera del embarazo son capaces de explicar cerca del 30% de los primeros episodios de trombosis venosas y el 60 a 70% de los casos recurrentes.

Las manifestaciones clínicas se deben subdividir entre aquellas relacionadas o no con el embarazo. Entre las no asociadas con la gestación están: la trombosis arterial y/o venosa, tromboembolismo pulmonar, infarto agudo al miocardio, cefalea vascular y menos frecuentemente ataque isquémico transitorio (TIA) y accidente vascular encefálico (AVE) (6,7,8). Por otra parte, la presencia de una vasculopatía placentaria, trombosis e infartos placentarios y/o deciduales, es a menudo la única respuesta que encontramos como base histopatológica de una serie de complicaciones gestacionales (5,9) (Figura 1).

FIGURA 1. MECANISMO TEÓRICO DE LA PLACENTACIÓN ANORMAL EN TROMBOFILIAS



A continuación se revisa las trombofilias congénitas, con énfasis en su diagnóstico y manejo clínico reproductivo.

DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III

Se transmite de forma autosómica dominante y está presente en 0.02% de la población general y en 1-8% de los pacientes con trombosis. Antitrombina es cofactor de heparina e inhibidor de proteasas. Inactiva al factor X activado y trombina. Es relativamente ineficiente en estado natural, pero la presencia de Heparina cambia su conformación y aumenta su efectividad en 1000 veces.

La deficiencia de antitrombina se clasifica en dos tipos: El tipo I es un déficit cuantitativo de aproximadamente un 50% de los niveles normales (y consecuentemente el mismo porcentaje de actividad). Se han identificado más de 80 mutaciones y 30 deleciones puntuales que explicarían el déficit. El tipo II, en cambio, está caracterizado por niveles antigénicos normales de antitrombina pero con un bajo nivel de actividad debido a la síntesis de una proteína disfuncional.

Aumenta el riesgo de trombosis venosa 3-50 veces, con riesgo de hasta un 60% de trombosis venosa durante el embarazo. El riesgo de aborto recurrente está aumentado 2 veces y en 5 veces el riesgo de muerte fetal intrauterina (10,11,12,19).

RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

Es la trombofilia más frecuente: se encuentra en 5-10% de la población europea, 2,2% en población hispana en EE.UU., en Chile 3.8%. El 90-95% se debe a mutación de Leiden, una sustitución del nucleótido G por A en el nucleótido 1691. Esto determina el reemplazo en la proteína de una arginina en la posición 506 por una glutamina.

Normalmente el FVa se inactiva mediante el clivaje en la posición 506 seguida por un segundo clivaje en la posición 306. En el caso del Factor V Leiden no ocurre el clivaje en la Arg 506, determinando que el clivaje en la posición 306 sea diez veces más lento, lo que origina el fenómeno de la resistencia a la actividad anticoagulante de la PCa.

Causa el 20% de los tromboembolismos. En heterocigotos el riesgo de trombosis aumenta 10 veces, y 100 veces en homocigotos.

La prevalencia en aborto recurrente es de 28-30%, aumenta el riesgo de Desprendimiento de Placenta 2.8 -5 veces, de Restricción de crecimiento fetal entre 2-2.4 veces, de Pre eclampsia severa 1.8-2.9 veces y de Feto muerto in útero 2-3 veces.

El test más directo para la identificación del FV Leiden es el análisis genético que incluye la utilización del ADN genómico como molde para la amplificación del fragmento del FV que contiene la mutación (16,17,18).

DÉFICIT DE PROTEÍNA C

Está presente en 0.2-0.5% de la población general. La proteína C regula la coagulación degradando factores V y VIII previa activación

por trombina unida a trombomodulina. La deficiencia de proteína C se hereda en forma autosómica dominante, identificándose más de 160 mutaciones distintas. La deficiencia de tipo I es la más común (76%) resultando en una disminución concordante tanto en la actividad como en la cantidad de proteína, debido a disminución de la síntesis. El tipo II se debe a la síntesis de una proteína disfuncional que tendrá actividad disminuida pero niveles cuantitativos normales.

Produce un riesgo de 12-19% de tromboembolismo durante el embarazo y aumenta 2-3 veces el riesgo de muerte fetal. En pacientes con Pre eclampsia severa la prevalencia de esta deficiencia aumenta 10 veces.

DÉFICIT DE PROTEÍNA S (PS)

Su prevalencia es similar a la deficiencia de proteína C: aproximadamente 0,5% de los embarazos.

La proteína S es cofactor de Proteína C en la degradación de factores V y VIII. Circula en plasma unida en 50-60% a transportador (C4BP), el resto lo hace en forma libre, que es la activa. En la deficiencia tipo I, los niveles totales y libres y la actividad de la PS están reducidos; en la deficiencia tipo II, sólo la actividad está disminuida; y en la tipo III, los niveles antigénicos totales son normales, pero los niveles libre y la actividad están alterados.

El riesgo de tromboembolismo es 10% durante el embarazo. Aumenta el riesgo de muerte fetal por 3, de Pre eclampsia severa por 3, de desprendimiento de placenta por 2 y de Restricción de crecimiento fetal por 3 (25,33).

RECEPTOR ENDOTELIAL DE PROTEÍNA C

Niveles elevados de la forma soluble de éste se encuentra en 20% de la población. Una forma soluble del receptor circula en plasma e inhibe proteína C y su activación. Se ha asociado a mayor riesgo de trombosis (por 2 veces) y aumento en 4 veces del riesgo de muerte fetal (41).

POLIMORFISMO ENZIMA CONVERTIDORA ANGIOTENSINA

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) existe predominantemente en las células del endotelio vascular y cataliza la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II y la degradación de bradikinina. Estas reacciones y la relación que tendrían con el proceso de aterogénesis han despertado gran interés por las variaciones genéticas de la ECA. Este gen se caracteriza por presentar un polimorfismo en el intrón 16 debido a la deleción (D) o inserción (I) de una secuencia de repetición en ese locus.

Polimorfismo DD es responsable de un aumento en 50% de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. La prevalencia es de aproximadamente 20% (16% en Chile).

Se ha asociado a patología cardiovascular y recientemente a riesgo de aborto recurrente por 2 veces y a restricción de crecimiento fetal y pre-eclampsia en múltiparas por 4 veces (23).

PROTROMBINA G20210A

Su prevalencia en Europa-EE.UU. 2 a 3% (raro en América, Asia y África). La mutación consiste en la sustitución del nucleótido G por el A en la posición 20210. El resultado es un incremento en la síntesis de protrombina (PT).

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta 2-3 veces. Respecto a complicaciones del embarazo se ha asociado a: parto pretérmino, desprendimiento de placenta, restricción de crecimiento fetal severa, preeclampsia severa y de muerte fetal. Los riesgos relativos oscilan entre 2 y 3 para la mayoría de estas complicaciones.

La detección de la mutación se realiza mediante la amplificación del segmento del gen con PCR. (16,27)

MUTACIÓN C677T DE LA METIL-TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA E HIPERHOMOCISTEINEMIA

En EE.UU. el 12% de la población es homocigoto para esta mutación. La Homocisteína (hcy) es un amino-ácido que se forma por demetilación de metionina de la dieta. Se puede re-metil y convertirse en metionina gracias a la metionina sintetasa, proceso que requiere del ácido fólico, la metil tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y vitamina B12 como cofactor. En el gen de la MTHFR se han descrito múltiples mutaciones, la principal ocurre en la base 677 donde ocurre una sustitución de citosina por timina. Este cambio conduce a una menor estabilidad de la proteína. Los afectados expresan hiperhomocisteinemia (Hhcy) cuando sus niveles de folato bajan.

Hhcy daña por efectos sobre el endotelio: peroxidación, inhibe formación de NO, citotoxicidad directa, down-regulation de trombomodulina, inhibe activación de fibrinolisis, estimula síntesis de factor tisular y estimula proinflamación; efectos sobre músculo liso: estimula su proliferación y síntesis de colágeno; y altera otras vías de la coagulación: síntesis de factor tisular, activación de plaquetas y síntesis de tromboxanos y altera sitio de clivaje de factor V por proteína C (RPCA).

La Hhcy se ha asociado en forma significativa a trombosis venosas, complicaciones del embarazo: aborto recurrente y preeclampsia severa.

El valor normal: 5-15 umol/L Hhcy moderada (>P95): 15-30 umol/L (>12 si hay fortificación con ácido fólico).

Se les debe aportar permanentemente ácido fólico 5 mg/día (19,20,21).

POLIMORFISMO 4G/4G PAI-1

Su prevalencia es 26,2% (10% homocigoto).

La PAI-1 cumple un importante rol al inhibir la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA) y así la fibrinolisis.

Se ha descrito el polimorfismo en región promotora del gen: 675 4G/5G que afecta su transcripción. Los homocigotos 4G/4G tienen 3 a 5 veces mayores niveles de PAI-1.

Se ha correlacionado con mayor riesgo de trombosis venosa en asociación

a otras trombofilias como déficit de proteína S o factor V Leiden. Se ha comunicado la asociación entre esta causa de hipofibrinolisis y preeclampsia severa, aborto recurrente, parto pretérmino, desprendimiento de placenta, restricción de crecimiento fetal y feto muerto in útero (24).

MUTACIÓN DEL FACTOR XII

Se desconoce su prevalencia. Es una proteasa de serina involucrada tanto en el inicio de la cascada de la coagulación como también en la fibrinolisis.

Si bien el déficit de f XII se asocia a prolongación de TTP, no se correlaciona con riesgo de sangrados. Por el contrario, algunos investigadores lo consideran un factor de riesgo de TE. Hay estudios prospectivos que correlacionan su deficiencia con riesgo aumentado para aborto recurrente (41).

MUTACIÓN DEL FACTOR XIII

Se desconoce su prevalencia.

El fXIII, también conocido como factor estabilizador de la fibrina. Se ha descrito que los homocigotos para la mutación val34leu tienen mayor actividad del fXIII, lo cual se asocia con mayor resistencia del coágulo a ser degradado por plasmina.

Algunos estudios han relacionado el déficit del factor XIII con tendencia a hemorragias y trombosis, aumentando el riesgo de aborto. El factor XIII cumple un importante rol en la placentación durante el primer trimestre (41).

PROTEÍNA Z

La proteína Z es una glicoproteína plasmática dependiente de vitamina K, con una importante función como cofactor en la inhibición del factor X activado. Su déficit hereditario o adquirido (anticuerpos anti PZ), se ha asociado a preeclampsia severa, aborto recurrente, restricción de crecimiento fetal y feto muerto in útero. Generalmente se ha descrito asociado a otras trombofilias como fVL y SAAF (22,25,38).

FACTOR VIII

Niveles por sobre el percentil 75 se han asociado a mayor riesgo de tromboembolismo. El mecanismo de este incremento mantenido se desconoce, pero parece tener un origen genético. Se ha descrito una prevalencia de 11%, y estaría presente hasta en el 25% de los episodios tromboembólicos. Se le ha reportado asociación con aborto recurrente (40).

Asociación entre Trombofilias y Mala Historia Obstétrica (MHO)

Se aconseja evaluar la existencia de estas condiciones en pacientes que presentan manifestaciones isquémicas en distintos territorios (Tabla 4).

El embarazo es considerado un estado que favorece los fenómenos trombóticos, con 5 a 10 veces mayor riesgo de TE, el que a su vez tiene 3.5 veces más recurrencia, producto de: a) **Mayor potencial de coagula-**

TABLA 4. ESTUDIAR TROMBOFILIAS EN:

- Antecedentes familiares de trombosis.
- Trombosis recurrentes.
- Trombosis sin factores desencadenantes (trauma, cirugía, cáncer, inmovilización).
- Trombosis en menores de 45 años.
- Trombosis en sitios poco habituales (AVE).
- Ataque isquémico transitorio.
- Aborto recurrente.
- Preeclampsia severa y precoz (< 32 semanas).
- HELLP.
- RCF severo y precoz (< 32 semanas).
- Desprendimiento de placenta sin causa aparente o precoz.
- Feto muerto in útero sin causa.

ción: Se incrementan los niveles de fibrinógeno y de los factores VII, VIII, IX, X, XII, factor von Willebrand (vWF). Hay leves disminuciones de factores XIII y XI y no ocurren cambios en factor V y protrombina, b) **Disminución de anticoagulación:** La proteína S disminuye sus niveles libres, produciendo una resistencia a la proteína C activada. La antitrombina III y proteína C permanecen sin cambios c) **Disminución de la fibrinolisis:** Aumenta el Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI-1) que frena la fibrinolisis y **Tendencia a estasis venoso:** El útero produce una compresión progresiva de vena cava inferior y de venas pélvicas y los mayores niveles hormonales aumentan la capacitancia venosa.

La asociación más estudiada es con aborto recurrente. Prácticamente todas las trombofilias conocidas han sido asociadas a aborto recurrente. De hecho, la mayoría de las trombofilias nuevas surgen al estudiar este grupo de pacientes (13,14,15).

No sólo existe una relación entre preeclampsia y trombofilia, sino que además una mayor severidad de presentación -falta renal aguda, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento de placenta y mortalidad perinatal- al ser comparadas con preeclámpticas no trombofílicas. Estas mujeres presentan una alta tasa de recurrencia (52-88%) de PES/HELLP. Las trombofilias estarían más fuertemente asociadas a los casos más severos, precoces y recurrentes de preeclampsia. Si se estudian casos tardíos y moderados, es probable que la asociación desaparezca.

Al igual que lo que ocurre con la preeclampsia, la relación de la portación de trombofilias con restricción de crecimiento fetal, parece estar concentrada en los casos severos y precoces (31,34,37).

La asociación con desprendimiento de placenta ha sido menos estudiada, pero también se ha establecido relación con la portación de trombofilia.

En casos de muerte fetal también se debe descartar la portación de trombofilias, en especial cuando no se ha descubierto la etiología. Algunos estudios han diagnosticado estos factores de riesgo hasta en el 50% de los casos (35,37).

Manejo clínico de las trombofilias hereditarias (Tabla 5)

Al igual que el SAAF, debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya ginecólogo-obstetra, hematólogo, cirujano vascular, anestesista y neonatólogo. En lo posible deben ser derivadas a nivel terciario de atención. Los controles obstétricos deben ser frecuentes, se debe monitorizar el desarrollo de la placentación utilizando Doppler de arterias uterinas, para posteriormente controlar el crecimiento y bienestar fetal a partir de la segunda mitad del embarazo. La vigilancia fetal debe intensificarse a partir de las 34 semanas. La interrupción se plantea a partir de las 37 semanas. Según el caso pudiera ser, en ocasiones, necesario inducir maduración pulmonar.

TABLA 5. CONTROL DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON TROMBOFILIA

- Multidisciplinario y especializado.
- Control obstétrico frecuente.
- Control función hematológica y renal.
- Doppler Arterias Uterinas al menos mensual.
- Control frecuente del crecimiento fetal.
- Vigilancia fetal intensiva desde las 34 semanas.
- Interrupción del embarazo desde las 37 semanas.

Según el riesgo trombótico podemos clasificar a las trombofilias en aquellas de alto y bajo riesgo. Están continuamente apareciendo en la literatura nuevas trombofilias cuyo potencial trombótico debe ser aún definido (Tabla 6).

TABLA 6. TROMBOFILIAS: GRUPOS DE RIESGO

	BAJO RIESGO	RIESGO INCIERTO
<ul style="list-style-type: none"> • SAAF • FVL homocigoto • PTm homocigoto • Déficit de antitrombina, • Déficit proteína C o S • Trombofilias mixtas (2 o más) • Trombofilias con antecedentes de trombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • FVL heterocigoto • PTm heterocigoto • MTHFR homocigoto 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de proteína Z • Déficit factor XIII • Aumento factor VIII • Polimorfismos: <ul style="list-style-type: none"> - Receptor de proteína C - PAI-1 - ECA

El uso de anticoagulación en pacientes con trombofilia obedece, no sólo, a la prevención de recurrencias o tratamiento de las trombosis, sino también a mejorar el pronóstico perinatal. En este contexto el tratamiento ha demostrado disminuir el riesgo de trombosis recurrente materna y en estudios observacionales se ha evidenciado que aumenta la probabilidad de que estas mujeres tengan un recién nacido vivo y sano. Aún no se dispone de estudios randomizados y controlados con placebo.

Las pacientes con mala historia obstétrica, portadoras de trombofilias de bajo o incierto riesgo, deben recibir anticoagulación en dosis profilácticas durante el embarazo y postparto. Si no tienen historia clínica adversa, tanto reproductiva como no reproductiva, se pueden tratar con Aspirina en dosis bajas durante el embarazo o dejar en observación, con seguimiento con Doppler de arterias uterinas y del crecimiento fetal. (Tabla 7)

Las pacientes de alto riesgo deben recibir anticoagulación (idealmente HBPM) en dosis terapéuticas, anteparto y hasta 6 semanas postparto. En aquellas con antecedentes de trombosis o cuadros más graves como tromboembolismo pulmonar o trombosis cerebrales, deben ser manejadas como pacientes de alto riesgo, incluso si presentan trombofilias de riesgo bajo o incierto. Existe la posibilidad de que ellas sean portadoras de trombofilias desconocidas o no diagnosticadas (29,30,41).

ANTICOAGULANTES

Heparina No Fraccionada (HNF)

Incrementa la actividad de ATIII, inactivando preferentemente a la trombina y fXa. Su nivel de actividad es individualmente variable, lo cual genera un estrecho rango entre los beneficios terapéuticos y los riesgos de hemorragia, requiriendo monitorización con TTPK.

Como profilaxis en I y II trimestre se usan 7.500 U cada 12 hrs S.C., aumentando a 10.000 U en el III trimestre. En el tratamiento de TVP se comienza con un bolo de 80 U/kg, luego la mantención se hace por bomba de infusión continua (BIC) con dosis de 16-18 U/kg/hora EV, ajustando por TTPK a las 4 hrs, que debe estar entre 1.5 a 2.5 veces el basal. Para un fácil manejo de la infusión continua se sugiere utilizar la Tabla 10. Este tratamiento se mantiene por 5 días y luego se calcula la dosis total diaria que se estaba utilizando y se divide esa dosis en

TABLA 7. ANTICOAGULACIÓN SEGÚN GRUPOS DE RIESGO

	→ HNF/HBPM dosis terapéuticas
Trombofilia de riesgo bajo/ incierto (con historia personal y/o reproductiva adversa)	→ HNF/HBPM dosis profilácticas
Trombofilia de riesgo bajo/incierto (sin antecedentes)	→ Aspirina 100 mg/día Seguimiento con Doppler Art Uterinas y crecimiento fetal

3, para repartir el tratamiento de mantención cada 8 hrs, por vía S.C., manteniendo el TTPK en 2.5 veces el basal.

Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)

Al igual que HNF no cruza la placenta, por lo que su uso es seguro durante el embarazo. Actúa también incrementando la actividad ATIII, pero con una menor inhibición del factor IIa y mayor actividad anti factor Xa. Además su vida media es mayor, con menor unión a proteínas, lo cual mejora su biodisponibilidad, manteniendo niveles plasmáticos estables. Todas estas características permiten que tenga un rango terapéutico más amplio, con menores riesgos de hemorragia, de osteoporosis, alopecia y de la temida trombocitopenia inducida por heparina (TIH), respecto a HNF. Fuera del embarazo prácticamente no requiere monitorización (medición de actividad anti factor Xa), pero dentro de este los cambios en la volemia, aumento del filtrado glomerular, las heparinasas placentarias, y la fluctuación propia en la intensidad de la enfermedad (especialmente en el SAAF), implican variaciones, que hacen deseable la monitorización ocasional. Las diversas HBPM existentes son producidas por diferentes procesos enzimáticos lo cual las convierte en no intercambiables, aunque con resultados comparables entre sí.

Si la paciente está con HNF/HBPM debe tener controles semanales de

TABLA 8. AJUSTES DE DOSIS DE INFUSIÓN CONTINUA DE HNF

	Bolo (U/Kg)	Suspender dosis (Minutos)	Cambio dosis (U/Hora)	Repetir TTPK (horas)
	70	0	+ 200	4 – 5
	0	0	+ 100	4 – 5
	0	0	0	Siguiente mañana
	0	0	- 100	4 – 5
	0	60	- 200	4 – 5

TABLA 9. DOSIS DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

los niveles de plaquetas durante los primeros dos meses y luego mensualmente. Además debe tener una suplementación extra con calcio para disminuir los riesgos de osteoporosis.

Las profilaxis no requerirían monitorización, y lo más prudente es fraccionar las dosis cada 12 horas. Durante los tratamientos es necesario vigilar que los niveles anti FXa sean los adecuados: obtener a las tres horas entre 0.5 a 0.8 UI/ml. (41)

Tratamiento Anticoagulante oral (TACO)

El acenocumarol (NeoSimtron) es un anticoagulante que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la producción de los factores de coagulación II, VII, IX, X. También inhibe la formación de los anticoagulantes endógenos vitamina k-dependientes: proteína C y S. Prolonga, según la dosificación inicial, el TTPK a las 36-72 horas, y se normaliza a los pocos días de retirar el medicamento.

La mayor parte se halla unido a proteínas plasmáticas, especialmente a albúmina. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria y sus niveles en la leche materna son prácticamente indetectables. Los niveles libres fetales son mayores que los maternos.

La sensibilidad a los anticoagulantes varía según los individuos y también puede fluctuar a lo largo del tratamiento. Por ello se hace imprescindible la realización de pruebas de coagulación para adaptar constantemente la dosificación según los resultados obtenidos. En caso de no poderse efectuar estas pruebas, deberá renunciarse a su utilización. La dosis diaria se tomará siempre de una vez y a la misma hora del día. **Se recomienda que este tratamiento esté bajo supervisión de grupos con experiencia en el manejo de estos medicamentos.**

El margen terapéutico se encuentra, en general, entre valores del INR de 2,0 y 3,5 según sea el cuadro clínico. Dentro de este margen, la mayoría de los pacientes no presentan recidiva de la trombosis ni complicaciones hemorrágicas graves. Una vez que ha cesado la medicación, no hay peligro de hipercoagulabilidad reactiva, ni es preciso reducir paulatinamente la dosificación al terminar un tratamiento.

Durante el embarazo su uso está contraindicado durante el primer

trimestre (6 a 12 semanas) y a partir de las 35-36 semanas. Si no se puede llevar un control estricto de los niveles de anticoagulación (por falta de experiencia, negligencia de la paciente o no contar con posibilidad de exámenes periódicos), se deben preferir otros métodos de anticoagulación.

El uso inadvertido durante el primer trimestre se ha asociado a un 5% de riesgo de embriopatía: hipoplasia medio-facial, lesiones esqueléticas, calcificaciones ectópicas, anomalías cerebrales, anomalías cardíacas, renales, etc. Además se ha descrito, hasta en el 1-3% de los fetos expuestos en cualquier trimestre, hemorragias intracraneales asociadas a anticoagulación fetal. Se debe recordar que los niveles fetales de anticoagulación podrían ser mayores que los alcanzados por la madre. Los anticoagulantes orales inhiben las enzimas microsomales que reciclan la vitamina K en células del cerebro, hueso y cartílago. Así se pueden explicar las alteraciones no asociadas a hemorragias en SNC, y las alteraciones de la mineralización.

Estudios de seguimiento a largo plazo de hijos de madres que recibieron TACO durante el II-III trimestre, han reportado un mínimo incremento en disfunciones neurológicas menores en la edad escolar.

Las inyecciones intramusculares, pueden causar hematomas, no así las subcutáneas e intravenosas. Las amniocentesis, biopsia de vellosidades y cordocentesis están contraindicadas.

Uno de los factores que genera gran variabilidad en la acción del TACO son las interacciones con otros medicamentos. Pueden potenciar el efecto anticoagulante: eritromicina, cloranfenicol, antagonistas de los receptores de histamina H2, metronidazol, miconazol (incluso aplicado localmente), cotrimoxazol, hipoglicemiantes orales y hormonas tiroideas. Se desaconseja la administración de acenocumarol con heparina o ácido salicílico. Cuando se combine con otros antiinflamatorios no esteroideos se recomienda, por precaución, controlar más a menudo la coagulación. Medicamentos que pueden disminuir el efecto anticoagulante: carbamazepina, rifampicina y diuréticos tiazídicos.

El neosimtron puede elevar la concentración sérica de los derivados de

la hidantoína y sulfonilurea.

Dentro de sus efectos adversos se han comunicado hemorragias en diversas partes del organismo, dependiendo de la intensidad de la terapia, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad de base, pero no en función de la duración de la medicación.

El efecto anticoagulante oral puede abolirse inmediatamente mediante la infusión intravenosa de concentrados de plasma congelados o de sangre completa fresca, para reemplazar los factores de coagulación II, VII, IX y X que faltan. También se debe aportar vitamina K 10 a 20 mg EV lento. El mismo manejo se realiza en pacientes con TACO que inician trabajo de parto.

También se han dado a conocer casos aislados de necrosis cutáneas hemorrágicas relacionadas generalmente con un déficit congénito de proteína C.

Nos parece necesario recalcar que actualmente el tratamiento anticoagulante ideal, durante el embarazo, es el uso de HBPM. El TACO debe estar restringido a la imposibilidad de conseguir HBPM o en pacientes en las que se desea lograr anticoagulación fetal.

Manejo periparto

Sin duda que uno de los momentos de mayor ansiedad es el del manejo periparto. Durante dicho período debe existir un delicado balance entre los riesgos de trombosis y los de hemorragia. Debe haber un equipo multidisciplinario que incluye: matrona, obstetra, anestesista, hematólogo y neonatólogo, lo cual asegurará un enfoque individualizado de cada paciente. Debe quedar consignado en la ficha clínica este plan individual de manejo intraparto y la paciente debe ser informada del mismo. La paciente debe estar consciente de la importancia de consultar precozmente ante los primeros signos de inicio del trabajo de parto, y de que suspendan inmediatamente la terapia anticoagulante. Es prudente programar la interrupción del embarazo **a partir de las 37 semanas**. Se privilegiará al parto vaginal, la cesárea se indica sólo por razones obstétricas, ya que conlleva un mayor riesgo de trombosis y hemorragia. La inducción es apropiada cuando no se asocia a un mayor riesgo de terminar en una cesárea. En gestantes con alto riesgo de trombosis se debe minimizar el tiempo sin anticoagulación.

Si la paciente está bajo anticoagulación terapéutica con TACO es prudente hacer el traslape a heparina dentro de la semana previa (35-36 semanas), para evitar el riesgo de hemorragia materna y fetal. Se puede usar HBPM, pero en algunos casos que implican un mayor riesgo trombosis/hemorragia se prefiere HNF EV que al tener una vida media más corta, permite una mejor reversibilidad (su efecto anticoagulante dura 8 a 12 hrs) y su acción es parcialmente reversible con el sulfato de protamina (no así las HBPM). El TTPK ideal, en estos casos, oscila entre 2 a 3 veces el basal. Para el día de la inducción el ideal es TTPK de 2 veces el basal. En pacientes de elevado riesgo de TE o que han sufrido un TE reciente, la HNF se puede mantener hasta que se inicie la fase activa del trabajo de parto.

Si la paciente ha requerido anticoagulación profiláctica con HBPM, deben haber pasado al menos **12 horas** respecto del momento de colocar anestesia regional o sacar o poner un catéter de peridural, para disminuir los riesgos de un hematoma espinal. Las dosis profilácticas únicas de HBPM no se han asociado a mayor riesgo de sangrado durante el embarazo, parto ni puerperio. Para dosis terapéuticas de HBPM se debe esperar **24 horas** pre-anestesia regional. Ante la imposibilidad de cumplir esa espera se plantea el uso de otro tipo de anestesia: por ejemplo: inhalatoria, opiodes EV u anestesia general. El retiro de catéter de peridural continua se realiza a las 6 hrs postparto.

Las pacientes con déficit de ATIII deben recibir concentrados que aporten este anticoagulante específico.

Durante la inducción se permite deambular a la paciente. Es ideal el uso de medias graduadas anti-embólicas, que se mantienen durante el parto y postparto.

Intraparto se debe contar con una buena vía EV pasando volumen, grupo sanguíneo, pruebas cruzadas, sulfato de protamina disponible. El parto debe ser atendido por un ginecólogo-obstetra experimentado, evitando y previniendo, en lo posible, todas las causas y factores de riesgo de hemorragia postparto: trabajo de parto y alumbramiento prolongado, inercia uterina, parto instrumental y trauma materno.

Debe haber un manejo activo de la tercera etapa del parto: pinzar cordón precozmente, alumbramiento dirigido, uso de ocitocina EV (uso IM contraindicado). Cualquier trauma perineal debe ser prontamente reparado, con especial énfasis en una hemostasia prolija.

En el postparto inmediato se vigila estrictamente los parámetros hemodinámicos, retracción uterina, hemostasia y periné. Después de una cesárea el período de observación estricta dura al menos 24 horas.

Postparto se reinicia la profilaxis a las 6 a 8 hrs después de un parto vaginal y a las 8 a 12 hrs después de una cesárea. Si se va usar HBPM en dosis terapéuticas, después de anestesia regional, se inicia la terapia a las 24 hrs, pero si las dosis serán profilácticas la terapia se reinicia a las 6 a 8 horas. Otra posibilidad es usar TACO en conjunto con HNF hasta que el INR se mantenga entre 2 a 3 en dos ocasiones. El uso de TACO es adecuado durante la lactancia.

Si existe antecedente de trombosis o la paciente pertenece al grupo de alto riesgo, la profilaxis postparto se debe mantener por seis semanas, pero si hubo un TE durante el embarazo la prevención de recurrencia dura incluso más tiempo. En el grupo de bajo riesgo la anticoagulación se mantiene por 10 días, seguido de terapia con aspirina en bajas dosis. En todas las pacientes se encarece la deambulación precoz.

Las pacientes con trombofilias tienen contraindicación formal de uso de anticonceptivos (ACO) que contengan estrógenos. Los ACO de tercera generación (con gestodeno o desogestrel) tienen un 50% de mayor

riesgo de trombosis respecto a los de segunda (levonorgestrel).

Gynecol 2001;11:218-224.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PAIDAS MJ, KU DW, LANGHOFF-ROOS J, ARKEL YS. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol* 2005;29:150-163.
2. BRENNER B, AHARON A, LANIR N. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Research* 2005;115(S):6-10.
3. LOCKWOOD CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-341.
4. KINGDOM JC, KAUFMANN P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18:613-621.
5. MANY A, SCHREIBER L, ROSNER S, LESSING JB, ELDOR A, KUPFERMINC MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98:1041-1044.
6. KUJOVICH JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412-424.
7. BRENNER B, KUPFERMINC MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:427-439.
8. KUPFERMINC MJ, ELDOR A. Inherited Thrombophilia and gestational vascular complications. *Semin Thromb Hemos* 2003;29:185-193.
9. KINGDOM J, HUPPERTZ B, SEAWARD G, KAUFMANN P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:35-43.
10. LISSALDE-LAVIGNE G, COCHERY-NOUVELLON E, MERCIER E, QUERE I, DAUZAT M, MARES P, GRIS JC. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. *Haematologica* 2005;90:1223-1230.
11. BICK RL, HOPPENSTEADT D. Recurrent Miscarriage Syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005;11:1-13.
- 12.- MANY A, ELAD R, YARON Y, ELDOR A, LESSING JB, et al. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002;99:684-687.
13. COOK CL, PRIDHAM DD. Recurrent pregnancy loss. *Current Op Obstet Gynecol* 1995;7:357-366.
14. RAI R, WAKEFORD T. Recurrent miscarriage. *Current Op Obstet Gynecol* 2001;11:218-224.
15. HABAYED OMH, KONJE JC. The one-stop recurrent miscarriage clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. *Hum Reprod* 2004;19:2952-2958.
16. REZNIKOFF-ETIEVAN MF, CAYOL V, CARBONNE B, ROBERT A, COULET F, MILLIEZ J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1251-1254.
17. REY E, KAHN SR, DAVID M, SHRIER I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-908.
18. RAI R, SHLEBACK A, COHEN H, BACKOS M, COLMES Z, MARRIOT K, et al. L. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16:961-965.
19. QUERE I, MERCIER E, BELLET H, JANBON C, MARES P, GRIS JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 2001;75:823-825.
20. KEY NS, McGLENNEN RC. Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1367-1375.
21. UNFRIED G, GRIESMACHER A, WEISMULLER W, NAGELE F, HUBER JC, TEMPFER CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2002;99:614-619.
22. GRIS JC, QUERE I, DECHAUD H, MERCIER E, PINCON C, et al. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood* 2002;99:2606-2608.
23. BUTLER R, MORRIS AD, et al. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999; 33:1164-1168.
24. NORDT TK. Regulation of PAI-I expression by genetic polymorphism: impact on atherogenesis. *Thromb Res* 2001;103 (suppl 1): S1-S5.
25. PAIDAS MJ, KU D-HW, LEE M-J, MANISH S, THURSTON, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Hemost* 2005;3:497-501.
26. ROQUE H, PAIDAS MJ, FUNAI EF, KUCZYNSKI E, LOCKWOOD CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91:290-295.
27. LISSALDE-LAVIGNE G, FABBRO-PERAY P, COCHERY-NOUVELLON

- E, MERCIER E, RIPART-NEVEU S, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control: "NOHA first" study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2178-2184.
- 28.** PRESTON FE, ROSENDAAL FR, WALKER I, BRIET E, BERNTOP E, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-916 .
- 29.** BRENNER B, BAR J, ELLIS M, YAROM I, YOHAJ D, et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005;84:770-773.
- 30.** GRIS JC, MERCIER E, QUERE I, LAVIGNE-LISSALDE G, COCHERY-NOUVELLON E, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-3699.
- 31.** SAID J, DEKKER G. Pre-eclampsia and thrombophilia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:441-458.
- 32.** KUPFERMINEC MJ, ELDOR A, STEINMAN N. Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:9-13.
- 33.** DE VRIES JIP, DEKKER GA, HUIJGENS PC: Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-1254.
- 34.** KUPFERMINEC MJ, MANY A, BAR-AM A, LESSING JB, ASCHER-LANDSBERG J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG* 2002;109:1373-1376.
- 35.** ALFIREVIC Z, MOUSA HA, MARTLEW V, BRISCOE L, PEREZ-CASAL M, et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):753-759.
- 36.** 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.
- 37.** KUPFERMINEC MJ, PERI H, ZWANG E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimestre loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:963-967.
- 38.** BRETTELLE F, ARNOUX D, SHOJAI R, D'ERCOLE C, SAMPOL J, et al. Protein Z in patients with pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1698-1702.
- 39.** INFANTE-RIVARD C, RIVARD GE, GUIGUET M, GAUTHIER R: Thrombophilic polymorphisms and intrauterine growth restriction. *Epidemiology* 2005;16:281-287.
- 40.** DOSSENBACH-GLANNINGER A. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004 Apr;91(4):694-9.
- 41.** STELLA CL, SIBAI BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Dec;49(4):850-60. Review.