



Hospital Universitario Infanta Elena

Comunidad de Madrid

III JORNADAS DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA para atención primaria a través de casos clínicos

Lunes 24 de noviembre de 2014



Hospital Universitario Infanta Elena

Comunidad de Madrid

TROMBOFILIAS Y GESTACIÓN

Montserrat González
Olga de Felipe

TROMBOFILIAS Y GESTACION

En cual de los siguientes casos estaría indicado estudio de trombofilia

- A.- Paciente de 39 años con embarazo y parto normal hace 6 años y 2 abortos en el año anterior
- B.- Paciente de 36 años. Cesárea anterior por síndrome de HELLP con 32 semanas
- C.-Paciente asintomática con antecedentes familiares de trombofilia congénita
- D.- B y C son correcta
- E.- Todas las anteriores

TROMBOFILIAS Y GESTACION

En cual de los siguientes casos estaría indicado estudio de trombofilia

A.- Paciente de 39 años con embarazo y parto normal hace 6 años y 2 abortos en el año anterior

B.- Paciente de 36 años. Cesárea anterior por síndrome de HELLP con 32 semanas

C.-Paciente asintomática con antecedentes familiares de trombofilia congénita

D.- B y C son correcta

E.- Todas las anteriores

El embarazo es un proceso fisiológico habitualmente con un final gratificante.

Malos resultados obstétricos, influencias multifactoriales:

- genéticas
- autoinmunitarias
- infecciosas
- endocrinas

Trombofilia:

A pesar de su “popularidad” como posible acusa de malos resultados obstétricos continúa habiendo aspectos no bien establecidos.

Definición

¿Qué es una trombofilia?

Condición permanente, congénita o adquirida, que facilita el desarrollo de tromboembolia venosa.

La mayor parte son de origen genético aunque también se incluye como trombofilia adquirida el síndrome antifosfolípido.

Trombofilia congénita

- Déficit de antitrombina
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Factor V Leiden
- Mutación G20210A del factor II o protrombina
- Polimorfismo de delección-inserción 4G/5G del PAI-1
- Polimorfismo C677T de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa
- Disfibrinogenemias
- Polimorfismo Val34Leu del factor XIII
- Polimorfismo C46T del factor XII
- Déficit de glucoproteína rica en histidina
- Déficit de cofactor II de la heparina
- Fenotipo con factor VIII elevado
- Polimorfismos de glucoproteínas plaquetarias
- Polimorfismos del TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina)
- Polimorfismos de la P-selectina
- Haplotipo HR2 del factor V
- Grupo ABO

Síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos:
<p>1) Trombosis vascular</p> <ul style="list-style-type: none">• Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso sin vasculitis, exceptuando las trombosis superficiales. Diagnóstico por métodos objetivos validados o con histología sin inflamación en el vaso.
<p>2) Patología obstétrica</p> <ul style="list-style-type: none">• Una o más muertes fetales de más de 10 semanas de un feto morfológicamente normal. Documentado por ecografía o por examen directo.• Uno o más partos pretérmino de fetos morfológicamente normales de menos de 34 semanas secundarios a:<ul style="list-style-type: none">- Preeclampsia grave o eclampsia.- Diagnóstico de insuficiencia placentaria.• Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados de menos de 10 semanas, excluidas otras causas anatómicas maternas, hormonales o cromosómicas.
Criterios de laboratorio:
<p>1) Anticoagulante lúpico:</p> <ul style="list-style-type: none">• Presente en dos o más ocasiones separadas por un intervalo ≥ 12 semanas. Debe cumplir los criterios del <i>Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants de la Society on Thrombosis and Haemostasis</i>.
<p>2) Anticuerpos anticardiolipina:</p> <ul style="list-style-type: none">• Positivos en dos o más ocasiones separadas por un intervalo ≥ 12 semanas:<ul style="list-style-type: none">- Tanto de clase IgG como IgM.- En títulos medios o altos.
<p>3) Anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I:</p> <ul style="list-style-type: none">• Positivos en dos o más ocasiones separadas por un intervalo ≥ 12 semanas:<ul style="list-style-type: none">- Tanto de clase IgG como IgM.- En títulos medios o altos.

Criterios de Sidney: al menos uno clínico y uno analítico

Trombofilia y trombosis

- La gestación causa fisiológicamente un estado de hipercoagulabilidad, aumentando por sí misma unas 5 a 10 veces el riesgo de trombosis, lo que hace plausible que su asociación con una trombofilia pueda llevar al desarrollo de trombosis.
- El riesgo de trombosis aumenta casi 100 veces en el embarazo en las mujeres con un episodio previo de enfermedad tromboembólica, y casi la mitad de las pacientes que presentan enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo tienen una trombofilia subyacente.

Trombofilia y trombosis

- Sin embargo, **la mayoría de las pacientes con trombofilia no presentan trombosis en sus gestaciones.** De hecho tienen a menudo otros factores de riesgo generales, como reposo, cirugía, infecciones, trombosis previas, obesidad o tabaquismo, y también otros específicos del embarazo, como preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, hemorragia posparto o transfusión sanguínea.
- Las causas de trombofilia congénita que han mostrado una clara asociación con las trombosis maternas son el **factor V Leiden**, la **mutación G20201A de la protrombina** y los **déficits de antitrombina, proteína C y proteína S**, pero no la MTHFR C677T¹²

Trombofilia y patología materno fetal

Se ha propuesto como causa primaria a o coadyuvante de:

- ✓ pérdidas recurrente de primer trimestre
- ✓ desprendimiento de placenta
- ✓ retraso de crecimiento intrauterino
- ✓ fallos de implantación en reproducción asistida

Problemas en la placentación, infartos macro o micro vasculares, alterando así la circulación placentaria.

Trombofilia congénita y patología materno fetal

- Aunque hay pocos estudios de buena calidad metodológica en cuanto a la relación de la trombofilia congénita con las complicaciones del embarazo, y los estudios de casos y controles disponibles tienen un tamaño muestral insuficiente para ser concluyentes, globalmente la trombofilia parece ser un factor que contribuye en la patogenia multifactorial de la patología gestacional feto-materna.
- La publicación de nuevos y mejores estudios epidemiológicos podría arrojar más luz en esta controvertida relación.

Sd antifosfolípido y patología materno fetal

- Su asociación con trombosis en el embarazo y patología materno-fetal es más concordante y conocida desde hace años.
- Diversas manifestaciones de patología materno-fetal se incluyen en los criterios clínicos de diagnóstico.
- Las complicaciones obstétricas más claramente asociadas son el retraso del crecimiento intrauterino grave, la preeclampsia precoz y la grave, la prematuridad y, sobre todo, las muertes fetales tardías que además muestran un mayor riesgo de recurrencia.
- 20% de las mujeres con pérdida recurrente de la gestación y hasta un 30% de las gestantes con preeclampsia tienen anticuerpos antifosfolípido
- El porcentaje de embarazos a término se estima inferior al 20% si no se recibe tratamiento profiláctico, y además, las gestaciones que llegan al segundo trimestre presentan una alta incidencia de retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta normalmente inserta, preeclampsia y partos pretérmino.

¿A quién se le debe realizar estudio de trombofilia?



Estudio de trombofilia

- Nivel de evidencia débil
- La mayoría de la guías son restrictivas

American College of Chest Physicians (ACCP)

Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISCT)

British Committee for Standards in Haematology

American College of Chest Physicians (ACCP)

- En las mujeres con pérdida recurrente temprana del embarazo (definida como tres o más abortos antes de la semana 10) sólo se requiere buscar anticuerpos antifosfolípido (recomendación de grado 1B).
- En las mujeres con antecedentes de otras complicaciones obstétricas no es necesario estudiar trombofilias adquiridas (recomendación de grado 2C).

Italian Society for Haemostasis and *Thrombosis* (SISET)

- Pacientes con antecedentes personales de enfermedad tromboembólica idiopática o asociada a un factor de riesgo menor (recomendación de grado C).
- Pacientes con antecedentes de pérdida recurrente de embarazos de menos de 10 semanas o con una muerte fetal intraútero (recomendación de grado C).
- Pacientes con antecedentes de preeclampsia, síndrome HELLP , desprendimiento de placenta normalmente inserta o retraso del crecimiento intrauterino (recomendación de grado D).
- Pacientes asintomáticas con antecedentes de familiar de primer grado menor de 50 años que haya presentado enfermedad tromboembólica idiopática (recomendación de grado C).
- Pacientes asintomáticas con antecedentes familiares de trombofilia congénita, sobre todo en caso de trombofilia de alto riesgo, como déficit de antitrombina, homocigotas para el factor V Leiden o G20.201A, o con alteraciones combinadas (recomendación de grado C).
- Sin embargo, no se recomienda el estudio de trombofilia en pacientes asintomáticas con antecedentes familiares de complicaciones obstétricas (recomendación de grado D).

British Committee for Standards in Haematology

Las decisiones terapéuticas deben tomarse fundamentalmente en función de circunstancias clínicas. No recomienda el tratamiento antitrombótico en función de los resultados de los estudios de trombofilia.

Por ello, no considera que deba estudiarse la trombofilia salvo en dos situaciones referidas al riesgo de trombosis materna:

- Pacientes con un evento trombótico previo asociado a un factor desencadenante menor, como un viaje, en las que la profilaxis se considerará si hay una trombofilia (recomendación de grado 2C).
- Pacientes asintomáticas con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis sin desencadenante o con embarazo, tratamiento con anticonceptivos o un factor de riesgo menor como desencadenante (recomendación de grado 2C), en las que el resultado positivo será más relevante si el familiar es portador conocido de trombofilia.



¿Qué estudios se deben hacer y cuándo?

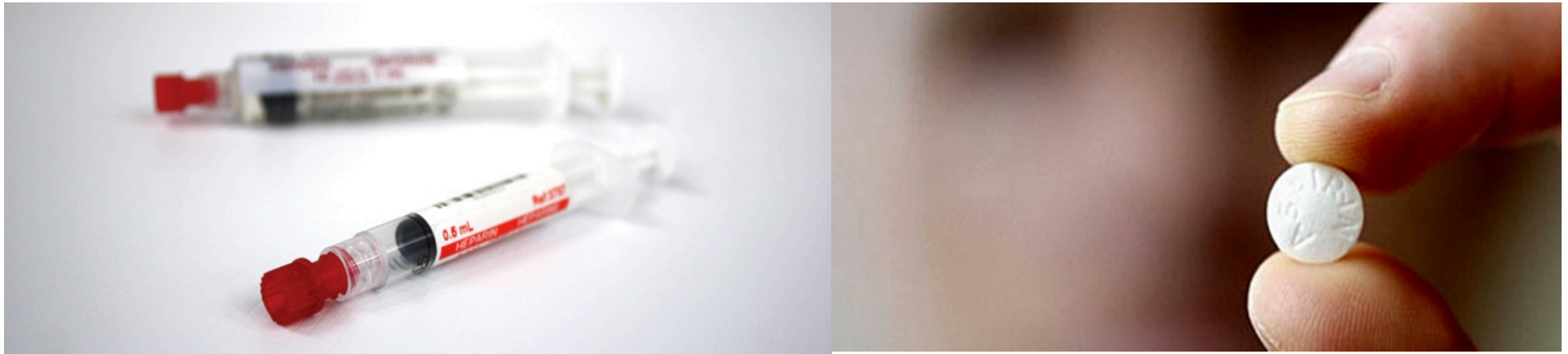


¿Qué estudios?

- **Factor V de Leiden**
- **Mutación G20201A**
- **Deficit de Protombina**
- **Proteína C**
- **Proteína S**
- **Anticuerpos antifosfolípidos**
- **Factor VIII**
- **Homocisteína plasmática (>100 $\mu\text{mol/l}$)**

¿Cuándo?

- Es aconsejable que el estudio de trombofilia se realice lo más separado posible del embarazo (a partir de 8 semanas de puerperio), de eventos trombóticos y sin anticoagulación ni tratamiento hormonal.
- Para las trombofilias congénitas, en caso de hallazgo positivo, debería realizarse una segunda determinación para confirmar el resultado.
- Los anticuerpos anticardiolipina deben ser positivos en 2 o más ocasiones con una diferencia de 12 semanas

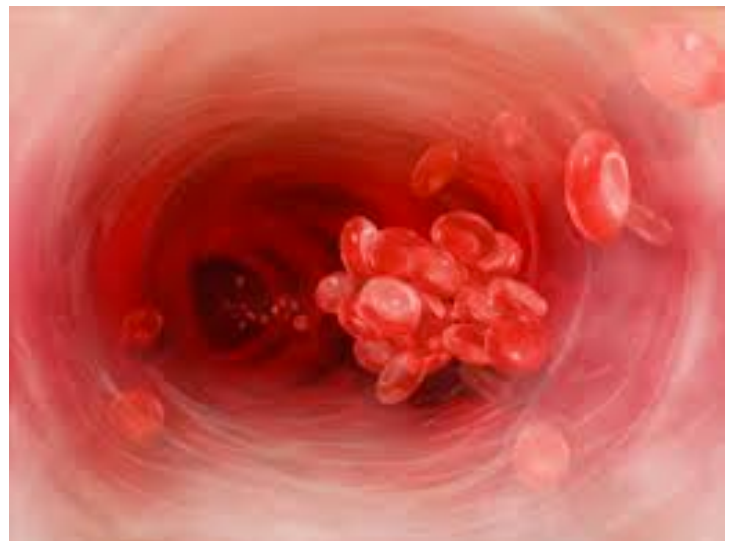


Tratamiento

Profilaxis tromboembolismo

Profilaxis malos resultados obstétricos

Profilaxis tromboembólica



Estratificar riesgo

Alto riesgo

Factores de riesgo generales:

- edad >35 años
- multiparidad
- obesidad
- tabaquismo
- reposo o encamamiento prolongado enfermedad inflamatoria
- Cáncer
- cirugía reciente

•Antecedente de enfermedad tromboembólica

•Trombofilia:

- deficit de antitrombina
- FVL homocigoto
- mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota
- doble heterociogosis.
- Sd antifosfolípido.

Bajo riesgo

- Trombofilia no incluida en riesgo alto que no haya presentado enfermedad tromboembólica y que no tenga factores de riesgo generales

Evitar profilaxis innecesarias

ACCP

Profilaxis en anteparto y posparto	Profilaxis durante 6 semanas posparto	No profilaxis farmacológica
<ul style="list-style-type: none">• Mujer con un solo episodio de ETV no provocado, o provocado por contraceptivos, embarazo o posparto• Mujer con antecedentes de ETV recurrente• Mujer homocigota para el factor V Leiden o protrombina G20210A, con antecedentes familiares de ETV*	<ul style="list-style-type: none">• Mujer con un solo episodio de ETV relacionado con un factor de riesgo mayor, no hormonal, transitorio• Mujer con trombofilia hereditaria y antecedentes familiares de ETV*• Mujeres homocigotas para el factor V Leiden o protrombina G20210A sin antecedentes familiares de ETV*	<ul style="list-style-type: none">• Población general• Mujeres con antecedentes familiares de ETV*• Mujeres heterocigotas para el factor V Leiden o protrombina G20210A sin antecedentes familiares de trombosis

* ETV en familiares de primer grado

Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.

VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

Bates SM1, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians

Profilaxis malos resultados obstétricos



Para la profilaxis de los malos resultados obstétricos en las trombofilias congénita y adquirida, las recomendaciones de las guías se ven limitadas por el escaso número de estudios de calidad adecuada.

Lussana F, Dentali F, Abbate R, D'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, et al.; 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;124:e19-25.

1. Dosis profilácticas de HBPM anteparto y hasta las 6 semanas posparto (nivel de evidencia D) en las pacientes con antecedentes de complicaciones obstétricas y déficit de proteína C o de proteína S, doble heterocigotas para factor V Leiden y mutación G20.210A del gen de la protrombina, o portadoras homocigotas de factor V Leiden o de la mutación G20.210A del gen de la protrombina (recomendación de grado D).
2. Dosis moderadas de HBPM (que en la guía definen con la dosis profiláctica administrada cada 12 horas en vez de cada 24 horas) anteparto y hasta las 6 semanas posparto en pacientes con déficit de antitrombina, pero sin antecedentes de complicaciones obstétricas (recomendación de grado C). En el momento del parto cabe evaluar el empleo de concentrados de antitrombina, en dosis de 40 U/kg, para conseguir una concentración circulante de antitrombina de 0,8 U/ml.
3. Dosis profilácticas de HBPM anteparto y hasta las 6 semanas posparto en las pacientes heterocigotas para factor V Leiden o mutación G20.210A del gen de la protrombina con complicaciones obstétricas previas (recomendación de grado D).
4. Dosis profilácticas de HBPM anteparto y hasta las 6 semanas posparto en las mujeres que sean heterocigotas para factor V Leiden o para mutación G20.210^a del gen de la protrombina y que hayan presentado alguna de las siguientes manifestaciones obstétricas: muerte fetal intraútero, preeclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de placenta normalmente inserta o retraso del crecimiento intrauterino (recomendación de grado D), aunque señalan la falta de evidencia en cuanto a riesgo-beneficio, excepto en el caso de los abortos de repetición o de la muerte fetal intraútero.

Síndrome antifosfolípido

- Dosis profilácticas de HBPM junto a ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h) anteparto y HBPM profiláctica sola hasta las 6 semanas posparto en las mujeres con abortos de repetición y síndrome antifosfolípido (recomendación de grado B).
- Dosis profilácticas de HBPM junto a ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h) anteparto y HBPM profiláctica sola hasta las 6 semanas posparto en las mujeres con anticuerpos antifosfolípido y antecedentes de una de las siguientes complicaciones obstétricas: muerte fetal intraútero, síndrome HELLP o desprendimiento de placenta normalmente inserta (recomendación de grado D).



Conclusión



GRACIAS POR SU ATENCIÓN



Para cualquier duda:

Tfno: 91 894 8410 Extensión 2472, 2473, 2229

Email: ginecología.hie@idcsalud.es