

Papel del laboratorio en el seguimiento de gestantes con trombofilias

Role of the laboratory in the monitoring of pregnant women with thrombophilia

Loreta Rodríguez Pérez, Dunia C. Castillo González

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Durante el embarazo, la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático. La adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la madre a un riesgo incrementado de evento trombótico y la presencia de trombofilias genéticas o adquiridas concomitantes aumenta el riesgo de trombosis asociada al embarazo. La tendencia actual en la terapéutica es administrar bajas dosis de aspirina como profilaxis de eventos trombóticos desde el momento de la concepción, hasta el inicio del tercer trimestre, donde se administra heparina de bajo peso molecular para evitar sangrados en el momento del parto. La evaluación de estos fármacos reviste gran importancia en el seguimiento de estas pacientes por el laboratorio, para definir conductas terapéuticas, por lo que este estudio demuestra que el dímero D y la agregación plaquetaria espontánea, constituyen procedimientos experimentales eficaces para evaluar la terapia antiagregante y anticoagulante en embarazadas con tendencias trombóticas. Se pudo comprobar un aumento en los niveles de dímero D de las gestantes y en algunos casos su valor se duplicó en el segundo y tercer trimestre, e incluso en el puerperio; sin embargo, con la conducta terapéutica seguida no se observaron aumentos por encima de 3 µg/mL y la agregación plaquetaria por encima del 40 % permitió definir la interrupción del embarazo. Finalmente, es bueno destacar que con el uso de estas herramientas útiles en el seguimiento de gestantes con trombofilias, se ha logrado introducir a la sociedad 61 neonatos que gozan de excelente salud.

Palabras clave: dímero D; agregación plaquetaria espontánea; trombofilias; embarazo.

ABSTRACT

During pregnancy the maternal hemostasis is characterized as a prothrombotic state in which changes in the hemostatic system. The adaptation of the maternal hemostatic system to pregnancy predisposes the mother to an increased risk of thrombotic event and the presence of concomitant genetic or acquired thrombophilia increases the risk of thrombosis associated with pregnancy. The current trend in therapy is to administer low-dose aspirin as prophylaxis for thrombotic events from the moment of conception until the beginning of the third quarter, low molecular weight heparin is administered to prevent bleeding at the time of delivery. The evaluation of these drugs is of great importance in monitoring these patients to define therapeutic conducts, so this study aimed to show that the D-dimer and spontaneous platelet aggregation, are methodologies for assessing the effectiveness of antiplatelet and anticoagulant therapy in pregnant with thrombotic tendencies. He could see an increase in D-dimer levels of pregnant women and in some cases their value doubled in the second and third quarter, and even in the postpartum period, but with the therapeutic behavior followed no increase was observed above 3 µg/mL and platelet aggregation above 40 % allowed to define abortion. Finally note that we have been introduced to society 61 infants who are in excellent health with the use of these useful tools in monitoring pregnant women with thrombophilias.

Keywords: D-dimer; spontaneous platelet aggregation; thrombophilia; pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, constituye una alteración hereditaria o adquirida del balance entre los factores procoagulantes y anticoagulantes que determinan un aumento del riesgo de trombosis venosas, arteriales o ambas.¹

Durante el embarazo la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático, con el objetivo de prevenir una posible hemorragia en las primeras etapas de la gestación, parto y puerperio. Sin embargo, la adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la madre a un riesgo incrementado de evento trombótico y la presencia de trombofilias genéticas o adquiridas concomitantes aumenta varias veces más el riesgo de trombosis asociada al embarazo.²

Recientemente se ha evaluado la utilidad del dímero-D para predecir recurrencias de trombosis en diferentes padecimientos protrombóticos y se probó la hipótesis de que los niveles elevados de dímero D, medidos rutinariamente durante el seguimiento de un paciente, identifican la existencia o no de un estado de hipercoagulabilidad, condicionando un mayor riesgo de trombosis.^{3,4}

Por otra parte, la agregación plaquetaria sin agonistas, también denominada agregación plaquetaria espontánea, se asocia con varias enfermedades trombóticas y su presencia por sí sola se considera compatible con un estado de hiperagregación o de activación plaquetaria excesiva que causa trombosis.⁵

En general, la tendencia actual en la terapéutica de mujeres embarazadas que han tenido pérdidas fetales recurrentes es administrar bajas dosis de aspirina como profilaxis de eventos tromboticos, desde el momento de la concepción, hasta el inicio del tercer trimestre, donde se comienza a administrar heparinas de bajo peso molecular para evitar sangrados en el momento del parto.^{6,7}

La evaluación del comportamiento de estos fármacos reviste gran importancia en el seguimiento de estas pacientes para definir conductas terapéuticas, por lo que con el desarrollo de este estudio se pretende demostrar que el dímero D y la agregación plaquetaria espontánea constituyen, entre otras, metodologías necesarias para evaluar la eficacia de la terapia antiagregante y anticoagulante en mujeres embarazadas con tendencias tromboticas.

MÉTODOS

El estudio se realizó en el Laboratorio de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología, entre los años 2011 y 2015.

Se incluyeron 61 pacientes embarazadas con antecedentes de 2 o más pérdidas recurrentes de embarazos, a las que se les autorizó comenzar la gestación, previa profilaxis con antiagregante y tratamiento sustitutivo con ácido fólico 5 mg al día. Al transcurrir la gestación se estableció trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (nandroparina sódica o enoxaparina según disponibilidades) y en función de los parámetros del laboratorio. La edad de las gestantes estuvo comprendida entre 19 y 45 años.

La evaluación de los marcadores dímero D y agregación plaquetaria espontánea se realizó teniendo en cuenta los 3 trimestres del embarazo: *primer trimestre*, mensual; *segundo trimestre*, quincenal y *tercer trimestre*, semanal o quincenal según evolución de la paciente.

Las evaluaciones fueron asistidas por un equipo multidisciplinario que incluyó, hematólogos, especialistas en laboratorio de hemostasia, obstetras y expertos en imagenología obstétrica.

Las extracciones de sangre, se realizaron por venipuntura, entre las 7:00 y 9:00 am, con ayuno de 8 h y sin otro medicamento que no fueran la aspirina o HBPM en las dosis indicadas por los especialistas de hematología.

Las muestras de sangre se recogieron en proporción 9:1 en citrato ácido de sodio al 3,2 %, para obtener plasma rico en plaquetas por centrifugación con ajuste de plaquetas a 250 mil y plasma pobre en plaquetas por centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos para las determinaciones de agregación plaquetaria espontánea, por el método turbidimétrico en Platelet Aggregation Profiler PAP 8 BIO/DATA Corporation,⁵ y dímero D, por el procedimiento de aglutinación por látex de la firma STAGO (Kit D-Di Test REF 00454), respectivamente.

RESULTADOS

De las 61 pacientes evaluadas, 4 fueron diagnosticadas con factor V Leiden, 3 con deficiencia de la mutación G20210A gen F2; 16 con síndrome de plaquetas pegajosas (SPP), 25 con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), 2 con déficit de proteína S, 1 con déficit de proteína C y 10 sin diagnóstico, pero evaluadas en la consulta.

Solo 5 gestantes presentaron trombosis venosa profunda en miembros inferiores en el primer trimestre de embarazos anteriores. Sin embargo, luego de ser tratadas en la consulta del Instituto de Hematología e Inmunología, no presentaron estos eventos durante el seguimiento y evaluación periódicos, según los resultados del laboratorio.

Un total de 17 embarazadas mantuvieron niveles elevados del dímero D (entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$) durante el primer trimestre, con predominio de aquellas con diagnóstico de SAAF; no hubo cambios significativos en los patrones de agregación espontánea, en todos los casos se mantuvieron en niveles normales (entre 0 y 5 %). Se incorporó la HBPM al tratamiento.

En el segundo trimestre se mantuvieron con niveles elevados de dímero D 9 embarazadas y otras 15 comenzaron a mostrar niveles entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$, con ligeros aumentos en la agregación plaquetaria espontánea (entre 6 y 24 %), con una media de 14 %. En los casos correspondientes se aumentaron las dosis de aspirina y HBPM.

En el tercer trimestre se mantuvieron con niveles elevados de dímero D las 24 embarazadas anteriores (entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$) y se incorporaron 3 más que mostraron niveles entre 2 y 3 $\mu\text{g/mL}$ con agregaciones espontáneas por encima de 12 % y en algunos casos del 20 %. En este grupo predominaron gestantes con diagnóstico de SAAF y SPP.

En el puerperio 11 embarazadas mostraron niveles entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$ y solo 7 entre 1 y 3 $\mu\text{g/mL}$, los valores elevados de agregación plaquetaria espontánea se normalizaron en el puerperio.

DISCUSIÓN

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina y su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Los niveles elevados de dímero D se pueden observar en varias situaciones clínicas, en las cuales existe degradación de la fibrina por la plasmina, pero fundamentalmente en trombosis reciente.⁸

Durante el embarazo, se produce una activación fisiológica progresiva del sistema hemostático con el fin de preparar a la gestante para el parto. Del mismo modo, los niveles de dímero D sufren un incremento progresivo a lo largo de todo el embarazo, que reflejan una activación de la coagulación, un aumento de la fibrinólisis o una combinación de ambos.⁹

En el presente estudio para la determinación del dímero D, se utilizó la prueba de aglutinación inmunológica, que contiene partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico para el dímero D, que se encuentra entrecruzado con la fibrina. Estas partículas de látex producen agregados macroscópicos únicamente en presencia de derivados de fibrina que contengan el dímero D. El ensayo no reconoce al fibrinógeno, aunque estos se encuentren a elevadas concentraciones; por tanto, esta prueba detecta con exactitud la presencia del dímero D directamente en plasma, es una prueba semicuantitativa y el resultado positivo es mayor a 0,5 $\mu\text{g/m}$, que es el límite de detección.¹⁰⁻¹²

La medición del porcentaje de agregación plaquetaria espontánea y de los niveles del dímero D proporcionó información valiosa ya que niveles bajos tienen un alto valor predictivo negativo, por lo tanto, un dímero D positivo o una agregación espontánea plaquetaria siempre requiere una prueba de confirmación y por supuesto de un cambio en la conducta terapéutica.

En el estudio realizado, se comprobó que hubo un aumento leve en los niveles de dímero D de las gestantes y que en algunos casos su valor se duplicó en el segundo y tercer trimestre; respectivamente, e incluso en el puerperio. Sin embargo, con la conducta terapéutica seguida no se observaron aumentos por encima de 3 µg/mL y en el caso de la agregación plaquetaria espontánea con porcentajes por encima del 40 % permitió definir la interrupción del embarazo.

Finalmente es de destacar que con el uso de estas herramientas útiles que constituyen marcadores trombóticos en el seguimiento de gestantes con trombofilias, se ha podido introducir a la sociedad 61 neonatos que gozan de excelente salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almagro Vázquez D. La hemostasia en el embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2000;16(2):90-8.
2. Sixto Bustelo GG, Cruz Hernández J. Trastornos de la hemostasia durante la gestación. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2010;36(3):440-61.
3. Kovac MK, Lalic-Cosic SZ, Dmitrovic JM, Djordjevic VJ, Radojkovic DP. Thrombin generation, D-dimer and protein S in uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(12):1975-9. doi: 10.1515/cclm-2014-1030.
4. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci.* 2014 Oct;6(10):491-9. doi: 10.4103/1947-2714.143278.
5. Toshima H, Sugihara H, Hamano H, Sato M, Yamamoto M, Yamazaki S, et al. Spontaneous platelet aggregation in normal subject assessed by a laser light scattering method: an attempt at standardization. *Platelets.* 2008 Jun;19(4):293-9.
6. Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura JI, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Jan;27(1):109-12. doi: 10.1097/MBC.0000000000000386.
7. Patel JP, Patel RK, Roberts LN, Marsh MS, Green B, Davies JG, et al. Changes in thrombin generation and D-dimer concentrations in women injecting enoxaparin during pregnancy and the puerperium. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Nov 19;14:384. doi: 10.1186/s12884-014-0384-0.
8. Ercan Ş, Özkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 May;28(8):983-7. doi: 10.3109/14767058.2014.940891.
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.
10. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Mar;29(3):332-6.
11. Osunkalu VO, Adeoye FA, Akinsola OJ, Makwe CC. Plasma D-dimer reference ranges in pregnant Nigerians. *Afr J Med Med Sci.* 2014 Sep;43(3):273-8.

12. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation. *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):837-45. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.037.

Recibido: 12 de diciembre de 2017.

Aprobado: 5 de abril de 2018.

Lic. Loreta M Rodríguez Pérez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.
Correo electrónico: rhematologia@infomed.sld.cu