

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 foetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* 1971 Nov;2(7732):1002-6.
- Fescina RH, Uciada 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 obstetrics. *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, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides 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, Hackeloer 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 epítipo 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.

	Aumento desde la preconcepción, mg/L	
Trimestre	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 Hemosll 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](http://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, Demirbaflı 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](mailto: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 aterotrombótica (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 sulfhidrilo, 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