

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

Lipoproteína A

Dra. Graciela Pedreira
Dra. Cecilia Guillermo

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

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⁽³⁾.

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⁽³⁾.

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⁽³⁾.

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.⁽³⁾

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.⁽³⁾

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.^(4,5)

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

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

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.⁽³⁾

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

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"⁽⁸⁾.

Transcribimos los resultados obtenidos, en la siguiente tabla.

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

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

Tabla I. Resultados

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

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

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

Factor VIII

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

Dra. Graciela Pedreira
Dra. Cecilia Guillermo

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

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

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

Estos autores estudiaron la importancia del FVIII y su vínculo con las complicaciones mencionadas⁽³⁻⁵⁾.

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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