

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 Hypothese* 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.
-

Anexo

Recomendaciones de PARO de HC y CHPR

Niveles de evidencia	
1	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos randomizados y controlados.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos control.
3	Estudios no analíticos como informes de casos y serie de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia para recomendar su uso.
B	Existe evidencia discreta para recomendar su uso.
C	La evidencia no es concluyente y no se puede recomendar ni desaconsejar su uso. Otros factores pueden influir en el uso de esta intervención.
D	Existe discreta evidencia para desaconsejar su uso.
E	Existe buena evidencia para desaconsejar su uso.

* Adaptado de los criterios de evaluación de la evidencia descritos en la Canadian Task Force en cuidado preventivo de salud (12).

Cuándo solicitar estudios de trombofilia

Antecedente de ETV idiopático 2B
Antecedente familiar de 1º de TH y ETV antes de los 50 años. 2B
Antecedentes obstétricos personales vinculables a trombofilia (ver recomendaciones según situación particular)
No se recomienda: en antecedentes obstétricos familiares vinculables a trombofilia. 4D

Panel de trombofilia. Se recomienda solicitar: ACA, anti β 2GPI e IL. PS; PC y AT, FVL y FII G20210A. Homocisteinemia.

LipoA y FVIII. No hay evidencia concluyente de su estudio. 3C y 4C respectivamente.

MTHFR: no se recomienda 4E.

Oportunidad: Tener en cuenta que la PS desciende en el embarazo; la PC y PS disminuyen durante el ETEV y tratamiento con Warfarina y la AT con el uso de Heparina.

Recomendaciones de prevención de ETEV

Situación clínica	Conducta en embarazo	Conducta en puerperio
TH bajo riesgo sin ETEV	Control o profilaxis con HBPM o HNF (si FR) (1C)	Profilaxis (2C) o control.
TH bajo riesgo c/1 ETEV previo	Profilaxis (si FR) o control (2B)	Profilaxis o dosis intermedias (2B)
TH alto riesgo sin ETEV previo	Profilaxis (2C)	Profilaxis (2C)
TH alto riesgo c/1 ETEV previo, no anticoagulada crónica.	Profilaxis (dosis profiláctica, intermedia o ajustada) (2B)	Profilaxis (dosis profiláctica, intermedia o ajustada). Por 6 semanas mínimo.
Sin TH y c/1 ETEV previo asociado a FR transitorio.	Control.	Profilaxis. (1C)
Sin TH c/ 1 ETEV previo, asociado a embarazo o estrógenos.	Profilaxis periparto. Control y/o profilaxis en el resto de la gestación de acuerdo a otros factores de riesgo. (2B)	Profilaxis (dosis profilácticas o intermedias) (2B)
Sin TH y 1 ETEV idiopática previa no anticoagulada crónica.	Profilaxis (dosis profilácticas o intermedias) o control.	Profilaxis (dosis profilácticas o intermedias. (1C)
2 o más ETEV previos, con o sin TH	Profilaxis (dosis profilácticas, intermedias o ajustadas).	Profilaxis (dosis profilácticas, intermedias o ajustadas). Por 6 sem
2 o más ETEV previos con o sin TH, anticoagulada	Dosis ajustadas.	Anticoagulación crónica.

Situación clínica: SAFE	Conducta en embarazo	Conducta en puerperio
Sin ETEV previa, no anticoagulada crónica.	Profilaxis y/o AAS 100 mg/día (valorar según MOV).	Profilaxis con HBPM por 6 semanas.
Con ETEV previa, no anticoagulada crónica.	Dosis ajustadas de HBPM o HNF + AAS 100 mg/día.	Dosis ajustadas mínimo 6 semanas (2C)

Situación clínica: cesárea	Conducta
Bajo riesgo (embarazo no complicado y sin FR)	Deambulaci3n precoz
Moderado riesgo (> 35ª, multiparidad, Pre-E, cesárea de urgencia, infecci3n, sangrado, inmovilidad)	Profilaxis c/ HBPM o Medias elásticas.
Alto riesgo (2 o más FR moderado, cesárea c/ histerectomía, ETEV previo y TF)	Dosis profilácticas, intermedias o ajustadas, según caso clínico, por 6 semanas. (2B)

Dosis de anticoagulantes en embarazo y puerperio

Dosis profilácticas de HBPM.	Enoxaparina 40 mg s/c día o Nadroparina 40 mg (0,4 cc) s/c día.
Dosis profilácticas de HNF.	HNF 5000 U s/c cada 12 horas.
Dosis intermedias de HBPM.	Enoxaparina o Nadroparina 40 mg s/c cada 12 horas.
Dosis intermedias de HNF.	HNF 7.500-10.000 s/c cada 12 horas.
Dosis ajustadas de HBPM.	Enoxaparina o Nadroparina 1 mg/kg peso s/c cada 12 horas.
Dosis ajustadas de HNF.	HNF s/c cada 12 horas ajustada a un aPTT de al menos el doble del control.
Anticoagulaci3n posparto.	Warfarina v/o ajustada a un INR 2-3 x 6 s.

Otras situaciones

Homocisteinemia aumentada: ácido fólico (D)
Embarazadas en anticoagulaci3n cr3nica con Warfarina, pasar a HBPM a dosis ajustada.
Anestesia neuroaxial: suspender HBPM 12 a 24 hs previas. Retomar 12 hs luego de extraído el catéter.
Se contraindican los ACO (anticonceptivos con estrógenos) si antecedentes de ETEV y TF.

Bibliografía: 1) Lussana F et al. Guías Italianas (SISSET) Thrombosis Research 124 (2009) e19-e25. 2) Bates SM, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. ACCP (8° edition) CHEST 2008; 133: 844S-886S. 3) Practice bulletin. ACOG. Number 113, July 2010. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 4) Guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Enero de 2010.

Recomendaciones sobre el estudio de D-dímeros y embarazo

Etapa diagn3stica ETEV	Alto valor predictivo negativo (guiado por algoritmos).
Mala historia obstétrica	No hay recomendaciones. De indicarse tratamiento con HBPM no hay recomendaciones sobre el ajuste de dosis en base a los niveles de DD. (Valorar según caso, y a criterio del médico tratante) 4C.

Recomendaciones en TF y mala historia obstétrica

Situaci3n clínica	Estudios de TF	Conducta
PRE	FVL, G20210A y déficit de PS. (2C) APAs (AL, ACA y antiβ2GPI) (IA)	Si TFH documentada: HBPM profiláctica embarazo y 6 semanas de puerperio.(2C) Si SAF: AAS y HBPM profiláctica (IB)
PRE		Sin TF: no tratamiento.

Amenaza de aborto, aborto en curso, decolamientos, hematomas retroplacentarios sin antecedentes de trombofilia	No estudio de TF, ni tratamiento empírico. (según caso particular: estudio de APAs) (4C)
Antecedente de 1 AE <10 sem.	No estudio, ni tratamiento empírico. (según caso particular: estudio de APAs) (4C)

Recomendaciones de estudio de SAF

<p>Frente a historia médica sugestiva de SAF:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Trombosis inexplicadas: venosas, arteriales y/o de pequeño vaso (imagen o evidencia histológica) en cualquier órgano o tejido. *criterio clínico. 2) Trombocitopenia inexplicada. 3) Alargamiento del tiempo de protrombina o aPTT. 4) <i>Livedo reticularis</i>. 5) Otras alteraciones relacionadas a SAF (nefrológicas, neurológicas, cardíacas, etc.). 	<p>Frente a historia obstétrica sugestiva de SAF: *criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) PRE (3 o más AE < de 10 semanas, inexplicados y consecutivos) (excluidas otras causas: cromosómicas maternas o paternas, y anatómicas o endocrinas maternas). ACCP: (1A) 2) PFT (AE >10 semanas de feto morfológicamente normal) ACCP: (1A). 2) Pretérminos < 34 semanas en relación a Pre-eclampsia severa o E, RCIU o insuficiencia placentaria documentada (oligohidramnios, hipoxemia fetal por Eco doppler o NST) en fetos morfológicamente normales. (2C) <p>*(Algunos consideran PRE más de 2 AE <10 semanas).</p>
--	---

Solicitar:1) **ACA IgG e IgM.**2) **Anti β 2GPI IgG e IgM**

(Por técnica de ELISA) (Positivo si > de 40 U GPL y MPL o > del percentil 99).

3) **Anticoagulante Lúpico (AL)** (por test validados para AL-LA test).***Si son positivos deben repetirse a las 12 semanas.*****Se considera SAF si presenta 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.****Recomendaciones terapéuticas en SAFE**

Situación clínica	Conducta en embarazo y puerperio
Antecedente de trombosis	Profilaxis con dosis ajustada de Heparina más AAS 100 mg (2C) en embarazo y en puerperio por un mínimo de 6 semanas. A largo plazo Warfarina.
Antecedente de aborto tardío (>10s)	HBPM o HNF a dosis profiláctica o intermedia en embarazo y puerperio. Asociado AAS 100mg/día.
Antecedente de PRE (más de 2 o 3 AE <10s) sin trombosis previa.	HBPM o HNF profiláctica más AAS en embarazo (1B). Profilaxis en puerperio por 6 semanas mínimo.
Antecedente de pretérminos < de 34 s por Pre-E severa /E o RCIU.	AAS (2C) o AAS más HBPM en embarazo y profilaxis en puerperio.
APAs sin criterios clínicos de SAF	Control. Valorar según caso particular en base a criterio clínico: AAS o AAS más HBPM.

Recomendaciones de ECO Doppler-Feto-Placentario (4C)

1) A partir de las 24 semanas, seguimiento ecográfico de la antropometría fetal, elaborando curvas de crecimiento y Doppler-Feto-Placentario (en pacientes de ARO por TF de alto riesgo y malos resultados obstétricos). * Es importante destacar que se trata sólo del punto de partida de este seguimiento, no obligando al obstetra a realizar ninguna intervención.
2) En pacientes de ARO por TF de alto riesgo y malos resultados obstétricos: mensualmente, ecografía y Doppler-Feto-Placentario hasta el término.
3) Ante alteraciones en el crecimiento o en la hemodinamia fetal identificadas en el seguimiento, se deberá individualizar y adaptar a cada caso en particular.
*No hay recomendaciones específicas sobre el manejo terapéutico según resultados de Eco Doppler.