

Tromboembolismo venoso durante el embarazo
Venous thromboembolism during pregnancy

**El laboratorio en el diagnóstico y monitoreo
antitrombótico del tromboembolismo
venoso en el embarazo**

**Laboratory diagnosis and monitoring in venous thrombo-
embolism in pregnancy**

González Achával MG

*Bioquímica. Especialista en hemostasia y trombosis
Origen, Salud Reproductiva, Córdoba*

mggachaval@yahoo.com.ar



**III CURSO
EDUCACIONAL
DE LA ISTH.
EDUCACIONAL II**

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 243-248
Septiembre 2016

Palabras clave: Embarazo,
Anti X activado,
Dímero D.

Keywords: Pregnancy,
Anti Xa activity,
D Dimer.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) es un evento multifactorial asociado a diversos factores de riesgo que se presentan a lo largo de la vida tanto en hombres como en mujeres. Si bien esta “equidad vinculada al sexo” está presente, existen claras diferencias relacionadas a la edad fértil de la mujer y a su exposición a cambios hormonales como la contracepción, la terapia de reemplazo hormonal y el embarazo⁽¹⁻³⁾.

Tanto la embolia pulmonar (EP) como la trombosis venosa profunda (TVP) son importantes causas de morbi-mortalidad materna, complicando 1-2 de cada 1000 embarazos. En los países desarrollados representan la primera causa de mortalidad materna y la tercera en los países en desarrollo. Esta complicación aumenta con la edad y condiciones asociadas, como la presencia de trombofilia. Cuando se compara con la mujer no embarazada, la posibilidad de un

evento TEV aumenta 5 veces durante el embarazo y el riesgo es mucho mayor en los 3 meses posteriores al parto^(4,5). Esta situación refleja los cambios que se producen en la coagulación y la fibrinólisis en el embarazo, que son considerados como parte de la preparación fisiológica para el parto. A diferencia de lo que ocurre en la paciente no embarazada, el diagnóstico y tratamiento del TEV en el embarazo no está totalmente estandarizado. La mayoría de los datos se han extrapolado de la población no embarazada e informes de casos y series de mujeres embarazadas. El rol del laboratorio en el TEV en el embarazo se relaciona tanto con el diagnóstico como con el control del tratamiento anticoagulante en dicha situación clínica. En ambos aspectos existen controversias. En relación al diagnóstico, el dímero D (DD), una herramienta de gran utilidad por su alta sensibilidad para excluir trombosis venosa en

la población en general, presenta dificultades en el embarazo, ya que aumenta a lo largo de los tres trimestres. En la actualidad, no existen evidencias suficientes que demuestren que el DD combinado con baja probabilidad clínica puedan excluir con seguridad la presencia de TEV en la mujer embarazada^(6,7).

Utilidad del DD en el diagnóstico de TEV en el embarazo

El DD es un producto de degradación de la fibrina. Su presencia en plasma está determinada tanto por la acción de la trombina como la plasmina sobre la fibrina entrecruzada. Es un excelente marcador de activación de la coagulación y de la fibrinólisis. Su vida media es de unas 8 horas y su vía de eliminación es principalmente renal y, en menor medida, por el sistema mononuclear fagocítico. Aproximadamente un 2-3 % del fibrinógeno del plasma es convertido en fibrina, por lo que podemos detectar niveles bajos de DD en plasma de individuos sanos. Estos niveles aumentan en promedio 8 veces en presencia de TEV, que bajan con la disminución de los síntomas y el tratamiento anticoagulante. Diversas situaciones clínicas cursan con aumento de DD, por lo que su principal utilidad en TEV es su alto valor predictivo negativo. En la actualidad, para diagnóstico de exclusión de TEV, se utilizan algoritmos que combinan la probabilidad clínica con la determinación del DD. Para esto, se han realizado numerosos estudios de validación, estableciendo un valor de corte del nivel de DD en 500 ng/ml⁽⁸⁾.

En condiciones fisiológicas, el embarazo cursa con niveles de DD que aumentan progresivamente a lo largo de los tres trimestres, lo cual impacta negativamente en la utilidad del DD en el diagnóstico de exclusión del TEV. Debido a que la determinación del DD para exclusión de TEV ofrece importantes ventajas debido a su rapidez, bajo costo y ser una prueba no invasiva, numerosos estudios han sido dirigidos con el fin de establecer valores de corte específicos para la mujer embarazada.

En el estudio de Morse y col.⁽⁹⁾ se compararon niveles de DD en mujeres embarazadas de 16 semanas, 26 semanas y 34 semanas de embarazo y un grupo control de mujeres no embarazadas. Sus hallazgos no mostraron diferencias entre los niveles de DD del grupo control y las embarazadas de menos de 16 semanas (< 280 ng/ml), pero sí un incremento en el grupo de 26 semanas (< 465 ng/ml) y niveles su-

periores en embarazo de 34 semanas (< 640 ng/ml). Hallazgos similares fueron obtenidos por otros autores, quienes observaron en mujeres embarazadas sin TEV los siguientes valores para primer, segundo y tercer trimestre: 0.11–0.40 mg/L; 0.14–0.75 mg/L y 0.16–1.3 mg/L respectivamente⁽¹⁰⁾.

En un estudio prospectivo Kovac y col.⁽¹¹⁾ mostraron una buena correlación entre hallazgos radiológicos y niveles de DD. En principio, establecieron rangos de referencia en 89 mujeres embarazadas para cada trimestre. Además, estudiaron 12 mujeres embarazadas con sospecha clínica de TEV y estos resultados fueron comparados con los rangos de referencia y con los obtenidos por la ultrasonografía de compresión. Los valores de referencia obtenidos fueron 222 ng/ml para el primer trimestre (rango: 121 – 474), 326 para el segundo trimestre (rango: 171 - 733) y 475 para el tercer trimestre (rango: 206 – 890). En 10 pacientes en los que se confirmó la presencia de trombosis venosa profunda, los valores de DD observados fueron:

- en 2 pacientes en el primer trimestre los valores observados fueron 1500 y 1691 ng/ml.
- en 4 mujeres en el segundo trimestre valores entre 524 y 1784 ng/ml.
- en 4 pacientes del tercer trimestre los valores estuvieron entre 922 y 1818 ng/ml.
- en 2 pacientes en semanas 26 y 32, con sospecha de TEV que fue descartado por ultrasonografía, los valores de DD fueron: 414 y 472 ng/ml respectivamente, ambos valores dentro de los rangos de referencia.

Si bien estos resultados fueron alentadores, el número de pacientes con TEV fue bajo. Los resultados de Kovac concuerdan con los encontrados por Reger y col.⁽¹²⁾. Estudios similares han utilizado el percentil 95% como valor de corte para cada trimestre, pero estos resultados no han sido validados con mujeres embarazadas con diagnóstico confirmado de TEV⁽¹³⁾. Aunque no existen actualmente estudios prospectivos que establezcan la seguridad de no tratar a una mujer embarazada con sospecha de TEV sobre las bases de un DD normal para el trimestre de embarazo en curso, su utilidad, considerando nuevos valores de corte en el embarazo, podría ser establecida en un futuro^(8,14). Sin embargo, y debido a la gran variabilidad de niveles observados, la utilidad del DD sigue siendo controvertida⁽⁵⁾.

Control del tratamiento anticoagulante en TEV en el embarazo

El tratamiento de la trombosis en el embarazo incluye tanto heparina no fraccionada (HNF) como heparina de bajo peso molecular (HBPM), ambas seguras para el feto, ya que no atraviesan la barrera placentaria⁽¹⁵⁾. Si bien la HBPM ofrece algunas ventajas en cuanto biodisponibilidad y menor riesgo de osteoporosis y trombocitopenia, ambas son utilizadas⁽¹⁶⁾.

Heparina no fraccionada

Desde hace casi ya 100 años se conocen las propiedades anticoagulantes de la heparina. Es un anticoagulante indirecto que ejerce su acción a través de su unión a la antitrombina III. La interacción de la heparina con la ATIII induce un cambio conformacional en ésta última, acelerando en forma importante su capacidad para inactivar la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa; de éstos, la trombina y el factor Xa son los más sensibles a la inhibición. Es un mucopolisacárido altamente sulfatado, heterogéneo en cuanto a su peso molecular, actividad anticoagulante y propiedades farmacocinéticas. Su actividad farmacológica depende de una secuencia pentasacárida única, que es necesaria para su unión con antitrombina III. En la circulación se une a diversas proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, lo que contribuye a su complicada farmacocinética. La heparina es el anticoagulante de elección cuando se requiere un efecto rápido, ya que su acción es inmediata cuando se administra por vía intravenosa (IV). La heparina no fraccionada se ha utilizado en dosis bajas para la profilaxis primaria y en dosis altas para el tratamiento de la trombosis. Cuando la heparina no fraccionada se usa en dosis terapéuticas, su efecto anticoagulante debe ser monitorizado y la dosis ajustada frecuentemente.

- **Monitoreo de la HNF:** cuando se utiliza en dosis terapéuticas, debe ser monitoreada con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) para disminuir riesgo de hemorragia (dosis supratrapéuticas) y de trombosis (dosis subterapéuticas). En un comienzo el rango terapéutico aceptado fue de una razón entre 1,5 a 2 veces el valor basal, lo que correspondía a niveles de heparina deseados entre 0,2 y 0,4 UI/ml, determinados por ensayos de neutralización con protamina. Posteriormente pudo demostrarse

que esta medida varía de acuerdo al reactivo e instrumento utilizado, lo que determinó que los rangos debían adaptarse en cada institución. A diferencia de lo que ocurre con el RIN, no existen estándares universales para los reactivos de TTPA. Actualmente, la recomendación es que dicha calibración sea realizada con controles de anti-Xa (actividad anti X activado)^(17,18). La CAP (College of American Pathologists) recomienda identificar valores del TTPA utilizado que correspondan a niveles de anti-Xa de 0,3 a 0,7 UI/ml. Esta calibración debe hacerse a partir de no menos de 15 pacientes heparinizados, con muestras obtenidas posteriores a 4 hs del inicio de la infusión ó 4 hs posteriores a cambios en la dosis, para permitir que se llegue al equilibrio. La calibración a partir de plasmas con agregado *in vitro* de heparina no se recomienda, ya que podría resultar en rangos terapéuticos más elevados⁽¹⁹⁾. Para el monitoreo, la determinación del TTPA en pacientes con infusión IV continua debe realizarse a las 6 hs de la dosis de carga y, luego de obtenido el rango terapéutico, se realiza diariamente. En casos de dosis subcutánea cada 12 hs, el control se realiza a las 6 hs de la inyección⁽¹⁶⁾.

- **Dificultades con el TTPA:** en la paciente embarazada puede observarse una “resistencia aparente” a la heparina ya que el TTPA puede resultar acortado por aumento de fibrinógeno y de factor VIII. Esto podría conducir a la utilización de dosis mayores, innecesarias, con su consecuente aumento de riesgo hemorrágico. Otra dificultad es la presencia de anticoagulante lúpico, un anticuerpo asociado a trombosis que prolonga los ensayos de coagulación. En estos casos sería recomendable utilizar como prueba de monitoreo el ensayo de anti-Xa^(5,20). Otra dificultad vinculada al uso del TTPA es que en la actualidad la HBPM ha ido reemplazando la HNF en la mayoría de las situaciones clínicas, lo que hace dificultoso conseguir numerosas muestras de plasma de pacientes con HNF para realizar la calibración.
- **Actividad anti Xa:** la utilización de anti-Xa para monitoreo de HNF tendría ventajas y desventajas. Entre las ventajas podemos considerar que en la actualidad la mayoría de los autoanalizadores lo tienen incluido, además no se ve

afectado por niveles aumentados de reactantes de fase aguda (factor VIII y fibrinógeno), y además no tendría que ser calibrado como el TTPA para los rangos terapéuticos de cada institución. Como desventaja podemos mencionar que es considerablemente más costoso que el TTPA y es limitada la información publicada que evalúe la seguridad y efectividad de esta metodología en el control de HNF.

El TTPA continúa siendo la prueba de mayor utilización en el control de HNF a pesar de sus limitaciones. En un futuro, con mayor utilización de las pruebas de anti-Xa, su costo podría disminuir. Sumado a esto, si nuevos ensayos demuestran resultados clínicos beneficios, los laboratorios podrían establecer como prueba de monitoreo de HNF el anti-Xa⁽²¹⁾.

Heparina de bajo peso molecular

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el anticoagulante de elección para el tratamiento de la trombosis en el embarazo. Deriva de la HNF, con un PM entre 4000 y 5000 KD. Tiene mayor efecto en inhibir el factor X activado que la trombina. Su menor afinidad por proteínas y células le confiere una serie de ventajas sobre la heparina no fraccionada, incluyendo una prolongada vida media, lo cual permite una o dos dosis diarias y menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina. El monitoreo de laboratorio no es necesario, salvo en algunas situaciones como obesidad, insuficiencia renal y embarazo⁽¹⁷⁾.

Existen, sin embargo, controversias en cuanto a ajustar la dosis por peso o por monitoreo de anti Xa. En la paciente embarazada esto se explica por los cambios producidos en los volúmenes de distribución a lo largo del embarazo y el aumento marcado de la depuración renal. Ambas situaciones llevarían a un aumento en la dosis necesaria para obtener el objetivo terapéutico^(22,23).

- **Monitoreo:** si bien las recomendaciones son claras cuando hablamos de tratamiento de TEV en embarazo, existen controversias sobre su utilidad en la profilaxis. Algunos grupos tienen como objetivo lograr niveles de anti Xa de 0,4-0,6 para profilaxis, de 0,6-1,0 para tratamiento y de 1-1,5 para pacientes con recambio de válvula mitral⁽²⁴⁾.

- **Ensayo de anti-Xa:**

- **Aspectos pre analíticos:** la muestra debe ser

obtenida en tubos de plástico con citrato de sodio al 3,2 % (9 partes de sangre y 1 de anticoagulante). Se debe obtener plasma pobre en plaquetas por centrifugación a 2500 g 15 minutos para impedir la neutralización de la heparina por liberación del factor plaquetario 4. Puede ser procesada dentro de las 2 hs de obtenida la muestra o congelarse a -20°C. Algunos estudios han demostrado estabilidad por 24 hs sin congelamiento⁽²⁵⁾.

- **Fundamentos del método:** la actividad inhibitoria de la antitrombina III potenciada por la HBPM puede ser determinada por métodos cromogénicos y de coagulación. Se realiza una curva de calibración agregando concentraciones conocidas de HBPM a un plasma que aporta la antitrombina III y luego se agregan cantidades fijas de Xa. Esto resulta en la formación del complejo antitrombina III-Xa, y la actividad residual de Xa se mide ya sea por métodos cromogénicos con un sustrato específico de Xa o ensayos de coagulación. La actividad residual de Xa es inversamente proporcional a la concentración de HBPM en la muestra^(26,27).

Comentarios

El embarazo aumenta casi 5 veces el riesgo de trombosis, y es una de las causas principales de mortalidad materna. La prevención, el diagnóstico y el tratamiento de TEV son fundamentales para evitarla. El laboratorio juega un rol importante en este sentido. En relación al diagnóstico, el dosaje de DD podría representar una prueba de exclusión a partir de establecer nuevos valores de corte específicos para este grupo de pacientes.

En el tratamiento del TEV en el embarazo se utiliza la HBPM, que, si bien en un comienzo fue introducida con la expectativa de ser segura y eficaz y no necesitar monitoreo de laboratorio, diversos estudios mostraron el beneficio del control de la dosis con ensayos de anti-Xa en ciertos grupos de pacientes, incluidas las embarazadas. A pesar de las limitaciones y de la necesidad de mayores estudios que lo confirmen, el ensayo de anti-Xa sigue siendo el método de elección para el monitoreo de HBPM tanto para profilaxis como tratamiento de TEV en mujeres embarazadas^(24,28).

Bibliografía

1. Bairey Merz CN, Mark S, Boyan BD, Jacobs AK, Shah PK, Shaw LJ, Taylor D, Marban E. Proceedings from the scientific symposium: Sex differences in cardiovascular disease and implications for therapies. *J Womens Health*. 2010; 6: 1059–72.
2. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001; 20: 1527–35.
3. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 5: 1311–5.
4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 632–7.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline. 2015; No. 37b: 25-32
6. Manresa Ramón N M D. Nájera Pérez, M Ángeles Page del Pozo, Sánchez Martínez M, Sánchez Catalicio y V. Roldán Schilling. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. *Farm Hosp*. 2014;38(2):135-144.
7. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 11 (Suppl. 1): 180–191.
8. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: twenty years later. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1059–71.
9. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1202–4.
10. Şerif Ercan, Sadullah Özkan, Nihal Yücel, Asuman Orçun. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015, 28, 8, 983.
11. M. Kovac, Z. Mikovic, L. Rakicevic et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy., *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2010; 148, no. 1, pp. 27–30.
12. Barbara Réger, Ágnes Péterfalvi, Ilona Litter, László Pótó, Réka Mózes, Gábor L. Kovács, Hajna Losonczy. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thrombosis Research*. 2013; 131 (4): 183-7.
13. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG*. 2015; 122 (3): 395-400.
14. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *JTH*. 2010, 8(5):1004-1011.
15. Ian A, Greer, MD. Pregnancy Complicated by Venous thrombosis. *NEJM*. 2015; 373(6): 540-547.
16. Shannon M, Bates, MDCM, Ian A. Greer, MD, FCCP; Saskia Middeldorp, MD, PhD; David L. Veenstra, PharmD, PhD; Anne-Marie Prabalos, MD; PeVTE. Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest*. 2012;141(2_suppl):e691S-e736S.
17. David A. Garcia, Trevor P, Baglin, MBChB, Jeffrey I, Weitz, MD, FCCP; Meyer Michel Samama. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. *Chest*. 2012;141(2_suppl):e24S-e43S.
18. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost*. 2006;96:547–552.
19. College of American Pathologists 2007 Hematology and Coagulation Laboratory Accreditation Checklist. www.cap.org.
20. Winkler AM, Sheppard CA, Fantz CR et al. Laboratory monitoring of heparin: Challenges and opportunities. *Lab Med*. 2007; 38:499–502.
21. Christopher M, Lehman MD, Elizabeth L, Frank PhD. Laboratory Monitoring of Heparin Therapy: Partial Thromboplastin Time or Anti-Xa Assay? *Lab Med*. 2009;40:47-51.
22. Gibson PS, Newell K, Sam DX, Mansoor A, Jiang X, Tang S et al. Weight-adjusted dosing of tinzaparin in pregnancy. *Thromb Res*. 2013;131:e71–5.
23. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *Journal of Perinatology*. (2010) 30, 253–257.

24. Shapiro NL, Kominiarek MA, Nutescu EA, Chevalier AB, Hibbard JU. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in high-risk pregnancy: single center experience. *Pharmacotherapy*. Jul 2011;31(7):678–85.
25. Babin L, Traylor K, Witt D. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Junio 9.
26. Gehrie E and Laposata M. Test of the Month: The chromogenic antifactor Xa assay. *Am. J. Hematol*. 87:194–196, 2012.
27. Clinical Scenarios for Discordant Anti-Xa. *Advances in Hematology*, Volume 2016 (2016), Article ID 4054806, 6 pages.
28. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost*. 2004;2: 547–50.