



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**REPORTE DE ÉXITO EN UN GRUPO DE EMBARAZADAS
CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIA ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ EN
UN PERÍODO DE 2010 A 2016**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

JOSE JAVIER ORTIZ BETANCOURT

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

DR. MAURICIO GUTIERREZ CASTAÑEDA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

CIUDAD DE MEXICO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

-
DR. ANGEL CHAVEZ MENDOZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DR. MAURICIO RAÚL GUTIERREZ CASTAÑEDA
PROFESOR TITULAR**

**DR. MAURICIO RAÚL GUTIERREZ CASTAÑEDA
ASESOR DE TESIS**

ÍNDICE

RESÚMEN.....	5
MARCO TEORICO	6
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS.....	22

Reporte de éxito en un grupo de embarazadas con diagnóstico de trombofilia atendidas en el hospital Dr. Fernando Quiroz (ISSSTE) en un periodo de 2010 al 2016.

Resumen: Las trombofilias están asociadas con hiperactividad del sistema de coagulación y/o con el desarrollo de eventos tromboembólicos. Incrementan el riesgo de trombosis materna venosa, arterial y fracaso reproductivo por alteraciones debidas al bajo flujo útero-placentario, ocasionando Perdida gestacional recurrente (PGR), Preeclampsia, Retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) y Desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (DPPNI).

Objetivo: Determinar cuál es el resultado reproductivo con éxito de mujeres portadoras de trombofilia de acuerdo al tratamiento indicado y a un modelo de vigilancia establecido.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, observacional, transversal realizado entre enero 2010 y diciembre 2016. Se incluyeron 134 mujeres con diagnóstico de trombofilia, corroborado con estudios de laboratorio. Se dio seguimiento del embarazo mediante ultrasonido, flujometría Doppler y registro cardiotocográfico. El tratamiento consistió en la administración de Heparina de bajo peso molecular, Ácido acetilsalicílico (ASA) y ácido fólico de acuerdo a dosis establecidas.

Resultados: Las trombofilias más frecuentes fueron Síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos (SAAF) con el 48%(n=65) y Déficit de Proteína S en un 22.3% (n=30), resistencia a proteína S el 8.2% (n=11) Proteína C 14.9% (n=20). MTHFR 5.9% (n=8). El 86.2% llevo su embarazo a término con recién nacidos vivos y viables, 5 pacientes tuvieron parto pretérmino. Dos mujeres presentaron muerte fetal temprana (aborto) y dos muertes fetales tardías. Las principales complicaciones fueron: Preeclampsia (48.5%), Muerte Fetal Temprana (37.1%), DPPNI (8.5%) y Muerte Fetal Tardía (5.9%).

Conclusiones. La importancia del estudio, vigilancia y manejo de las mujeres portadoras de trombofilias, no radica en su incidencia, sino en la elevada probabilidad de fracaso reproductivo, siendo una patología tratable. Las mujeres con diagnóstico de trombofilia sometidas a vigilancia y tratamiento adecuado pueden revertir el fracaso reproductivo y disminuir las complicaciones obstétricas en cuanto a incidencia y gravedad.

Antecedentes

Las trombofilias se refieren a una amplia serie de condiciones tanto hereditarias como adquiridas, de las que se sabe o sospecha que están asociadas con hiperactividad del sistema de coagulación y/o con el desarrollo de eventos tromboembólicos. Incluyen cambios transitorios o permanentes de la coagulación relacionados con defectos genéticos definidos o con la interacción con el ambiente, así como determinadas condiciones adquiridas que predisponen a la trombosis. Se pueden distinguir 2 categorías:

Trombofilia Hereditaria: El trastorno clínico parece tener en parte, una base genética. Es un estado de hipercoagulabilidad primario.

- Deficiencia de Antitrombina-III (AT III)
- Deficiencia de Proteína-C
- Deficiencia de Proteína-S
- Mutación del factor V:Q⁵⁰⁶ o V Leiden
- Variante alélica del gen de la Protrombina 20210A.
- Disfibrinogenemia
- Variante Homocigota de la MTHFR C677T
- Niveles elevados de factor VIII

Trombofilia Adquirida: Constituida por estados de hipercoagulabilidad asociada a circunstancias clínico-patológicas que condicionan un mayor riesgo trombótico en el individuo. Es decir se trata de un proceso secundario.

- Anticuerpos anti fosfolípidos.
- Anticoagulante Lúpico
- Hiperhomocisteinemia

- Niveles elevados de factor VIII
- Síndromes paraneoplásicos

La hemostasia normal incluye un balance entre la vía pro coagulante y una vía natural anticoagulante, la cual regula estos mecanismos. Durante el embarazo, el potencial trombogénico aumenta debido al estado de hipercoagulabilidad producido por los cambios normales asociados al embarazo en varios factores de coagulación.

Las trombofilias incrementan el riesgo de trombosis materna, principalmente tromboembolismo venoso en territorio pulmonar, pélvico y cerebral, trombosis arterial y se ha planteado la hipótesis de que causan estas alteraciones por el bajo flujo materno-placentario resultando en complicaciones de la placenta, como Pérdidas embriofetales, Pérdida Gestacional Recurrente (PGR), Muerte Fetal Tardía, Preeclampsia, Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y Desprendimiento Prematuro de Placenta Normo Inserta (DPPNI).(1)

Perdida Gestacional Recurrente (PGR).

Es una complicación bien establecida de Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípidos (SAAF), se cree que el mecanismo principal es la trombosis de vasos placentarios. Recientemente otras trombofilias se han ligado a la pérdida gestacional, siendo el Factor V Leiden (FVL) el desorden genético más frecuente, caracterizado por una respuesta defectuosa a la Proteína C Activada (PCA). La mutación heterocigota se encuentra en el 5-8% de la población y está asociada con un aumento en el riesgo de trombosis de 4 a 8 veces. La mutación homocigota ocurre en 1/1600 individuos y confiere un aumento del riesgo de hasta 80 veces. En diversos estudios de casos y controles se ha encontrado una gran prevalencia de esta mutación en mujeres con PGR. Así mismo se encontró que la mutación del gen de la Protrombina está asociada con PGR. La deficiencia de proteína S se asoció con la pérdida fetal tardía no recurrente. Las deficiencias de Proteína C y Antitrombina III (AT III) no se asociaron significativamente con la pérdida del feto.(2-4)

Preeclampsia.

La evidencia sugiere que las trombofilias hereditarias no se asocian con un mayor riesgo de preeclampsia, sin embargo un meta análisis de la relación entre FVL y preeclampsia encontró un pequeño aumento del riesgo de preeclampsia entre las portadoras, el cual va de un 3.7 a un 26.5%. Otros estudios han podido demostrar una asociación entre la mutación del gen de Protrombina, la deficiencia de proteína S y mutación en el gen de MTHFR con la preeclampsia, que van

desde un 0.7 hasta un 24%. Con respecto a SAAF se ha encontrado una asociación con preeclampsia grave y en embarazos menores a 34 semanas.(13)

Desprendimiento Prematuro de Placenta Normo Inserta (DPPNI).

La circulación placentaria es comparable con la circulación venosa, baja presión y flujo, haciéndola susceptible a complicaciones tromboembólicas en la interface materno- placentaria con la separación subsecuente de la misma. No se ha demostrado una asociación consistente entre cualquier trombofilia y desprendimiento de la placenta. La Hiperhomocisteinemia, puede estar asociados con desprendimiento recurrentes. Se ha encontrado una asociación de 25% en pacientes con mutación del FVL, 20% mutación del gen de la protrombina.(7)

Restricción del Crecimiento Fetal (RCF).

Un meta análisis que evaluó la relación entre la RCF y FVL (homocigotos o heterocigotos) encontró una prevalencia de 2.8 a 35%, un 2.8 a un 15.4 % para la mutación del gen de protrombina (homocigotos o heterocigotos). En cuanto a las mutaciones homocigotas de MTHFR no se encontró asociación. Un meta análisis ha sugerido una relación entre la deficiencia de proteína S y RCIU (OR 10,2; IC del 95%: 1,1 a 91,0), pero no con la deficiencia de proteína C.(5)

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) sugiere la detección de trombofilias cuando los resultados de las mismas compliquen la evolución del embarazo/puerperio, y sugiere evitar la detección, cuando el tratamiento está indicado debido a factores de riesgo específicos para cada paciente.(2)

A quién estudiar, qué estudiar.

Desde el punto de vista del Gineco Obstetra, situación avalada por el ACOG, las recomendaciones son las siguientes:

Mujeres que deben ser estudiadas son aquellas con alguna de las siguientes situaciones:

- Pérdida recurrente temprana de embarazo (3 o más abortos antes de la semana 10ª), sólo buscar anticuerpos anti fosfolípidos (Grado 1B).
- Con antecedentes de complicaciones obstétricas (preeclampsia, RCIU, DPPNI, muerte fetal tardía), no estudiar trombofilias adquiridas (Grado 2C).
- Con Síndrome Anti fosfolípido administrar durante el embarazo dosis profilácticas o intermedias de HNF o Heparina de Bajo Peso Molecular + aspirina 75-100 mg (Grado 1B)
- Con trombofilia congénita y antecedentes de complicaciones obstétricas, no usar profilaxis antitrombótica (Grado 2C)
- Con riesgo para eclampsia, usar bajas dosis de aspirina a partir del 2º trimestre (Grado 1B)

- Dos o más abortos sin trombofilia congénita ni síndrome Anti fosfolípido, no usar profilaxis antitrombótica (Grado 1B).

El punto de vista del hematólogo contempla las pacientes que deben ser considerados para un estudio de trombofilia:

- Historia familiar de Tromboembolismo venoso
- Trombosis idiopática recurrente
- Edad temprana del primer episodio
- Trombosis después de situaciones predisponentes leves
- Asociación de trombosis venosa y arterial
- Asociación de trombosis con perdida fetal recurrente
- Trombosis en sitios inusuales
- Necrosis de piel inducida por anticoagulantes orales
- Púrpura fulminante del neonato
- Antecedente de preeclampsia grave
- Anormalidades fetales y placentarias (trombosis e infartos, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal temprana o tardía).

Diagnóstico.

Trombofilias hereditarias: La detección de trombofilias hereditarias debería incluir una evaluación de la mutación FVL, PGM, y Antitrombina (AT), la proteína C, y las deficiencias de proteína S. Se recomienda realizar los siguientes exámenes:

- Deficiencia AT.
- Resistencia a la proteína C Activada y FVL.
- La deficiencia de proteína S.
- La deficiencia de proteína C.
- PGM usando PCR.

Además, estas pacientes deben ser evaluadas para trombofilias asociadas como el síndrome anti fosfolípidos, que es una trombofilia adquirida.

No se recomienda la medición de los niveles de homocisteína en el marco de la evaluación de trombofilia ya que, las mujeres embarazadas consumen rutinariamente multivitamínicos que contienen ácido fólico para reducir el riesgo de defectos del tubo neural. Tampoco recomendamos probar la mutación de la MTHFR (C677T, A1298C).(10)

Trombofilias adquiridas: El síndrome anti fosfolípidos (SAAF) fue definido por Hughes en 1983 como el estado de trombofilia que se presenta con abortos repetidos, asociado a la presencia de auto anticuerpos anti fosfolípido (aFL) a

título moderado o alto y acompañado, con cierta frecuencia (aproximadamente el 30%), de trombocitopenia.

La historia clínica debe centrarse en la naturaleza y frecuencia de eventos tromboembólicos, los resultados de los embarazos de sexo femenino, y otros factores de riesgo de trombosis. El más importante es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En el examen físico no hay hallazgos físicos patognomónicos de SAAF; sin embargo, características anormales pueden encontrarse en los exámenes que están relacionados con la isquemia o infarto de la piel, las vísceras, o el sistema nervioso. Los hallazgos del examen físico pueden incluir livedo reticularis (y particularmente livedo racemosa), isquemia digital, gangrena, trombosis venosa profunda, o lesiones neurológicas compatibles con un accidente cerebro vascular.

Las pruebas iniciales de laboratorio:

- IgG e IgM anticardiolipina IgG e IgM (ACL) (Determinados por Elisa).
- IgG e IgM anti-beta2-glicoproteína (GP) (determinados por Elisa).
- Pruebas de Anticoagulante Lúpico (LA)

En pacientes con prueba positiva inicial para SAAF, la prueba debe repetirse después de al menos 12 semanas para confirmar la persistencia de la ACL, prueba anti-beta2-GP, o LA. Los niveles transitoriamente elevados de IgG o IgM aCL, así como una prueba de LA positiva, puede ocurrir en individuos normales y en el ajuste de infecciones virales u otras. De acuerdo con los criterios revisados en Sapporo (1999) y revisados en Sydney 2006 (Miyakis y colaboradores), se considera SAAF si se cumplen al menos uno de los siguientes criterios clínicos y al menos uno de los siguientes criterios de laboratorio que se muestran en la tabla 1.(15)

• Trombosis vascular se define como uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de los vasos pequeños, con imágenes o evidencia inequívoca histológica de la trombosis en cualquier tejido u órgano. La trombosis venosa superficial no satisface los criterios para la trombosis.

La presencia de AAF, en dos o más ocasiones por lo menos 12 semanas de diferencia y no más de cinco años anteriores a manifestaciones clínicas, como lo demuestra uno o más de los siguientes:

• Morbilidad en el embarazo se define como muerte fetal no explicada en ≥ 10 semanas de gestación de un feto morfológicamente normal, o uno o más nacimientos prematuros antes

• IgG y / o IgM anticuerpos anticardiolipina (ACL) en el título moderado o alto (> 40 unidades GPL o MPL $>$ percentil 99 para el laboratorio de análisis)

<p>de las 34 semanas de gestación debido a la eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, o tres o más embriones (<10 semanas de gestación) no explicados por anomalías cromosómicas maternas o paternas o por causas anatómicas u hormonales maternas.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Los anticuerpos para beta2-glicoproteína (GP) I de IgG o IgM isotipo en un título > percentil 99 para el laboratorio de análisis en las pruebas de acuerdo con los procedimientos recomendados.
	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad del anticoagulante Lúpico (LA) detectado de acuerdo con las directrices publicadas.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para SAAF (Sapporo)

Pregunta de investigación:

¿El embarazo asociado a la presencia de trombofilias hereditarias o adquiridas es causa frecuente de fracaso reproductivo?

Planteamiento de problema:

El estudio de la trombofilia adquirida o heredada es una patología que no se diagnóstica con frecuencia en los hospitales de segundo nivel como el HG “Dr. Fernando Quiroz G:” considerado como un hospital general B, debido a que no cuenta con laboratorio en pruebas hematológicas especializado, sin embargo al servicio de obstetricia acuden pacientes con perdida gestacional recurrente, hipertensión arterial asociada al embarazo, preeclampsia grave complicada con síndrome de hellp y eclampsia, por lo que es importante descubrir hasta donde sea posible la causa de estas complicaciones, El Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) cuenta en los hospitales de tercer nivel con estos laboratorios especializados y gracias a esto es posible el enviar a las pacientes a estos estudios de laboratorio especializados para integrar el diagnóstico. Dentro del cuadro básico de medicamentos del sector salud se cuenta con los medicamentos necesarios para tratar este padecimiento.

Hipótesis.

Por ser un protocolo descriptivo no requiere hipótesis.

Objetivos:

Principal.

- Determinar si el resultado reproductivo de las mujeres embarazadas portadoras de trombofilia puede ser satisfactorio si son sometidas a un modelo de vigilancia y tratamiento oportuno.

Secundarios.

- Conocer las complicaciones médicas que establecen la sospecha diagnóstica de trombofilia.
- Conocer la frecuencia de los diferentes tipos de trombofilia en el grupo de estudio.
- Determinar la morbilidad y mortalidad materna y perinatal presente a esta asociación.

Justificación.

Por la elevada frecuencia de complicaciones de pérdida gestacional recurrente, preeclampsia y sus complicaciones como eclampsia y síndrome de hellp, la elevada pérdida fetal y morbilidad materna como falla renal o hepática, es importante determinar la presencia de trombofilias heredadas o adquiridas, el recurso se cuenta en otros hospitales de tercer nivel del ISSSTE por lo que ante la elevada sospecha clínica de esta patología se debe enviar a la paciente al laboratorio especializado de hematología y de esta manera confirmar o descartar el diagnóstico y ya que contamos con los medicamentos para tratar este padecimiento, iniciar de manera temprana el tratamiento y mejorar el resultado reproductivo de estas mujeres y de sus hijos y evitar o disminuir complicaciones posteriores al embarazo como trombosis pulmonar o renal que amenaza la vida futura de la mujer.

Tipo de investigación.

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, clínico, abierto.

Consideraciones éticas: Por ser un trabajo retrospectivo no requiere consentimiento informado.

Procedimiento estadístico: Se utilizarán medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar)

Grupo de estudio.

Mujeres con sospecha clínica de trombofilia debido a antecedentes personales patológicos u obstétricos, embarazadas dentro del primer trimestre, las cuales fueron sometidas a estudio preconcepcional o control prenatal en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, ISSSTE durante el periodo comprendido entre 2010 a 2016.

Criterios de Inclusión

1. Mujeres embarazadas dentro de las primeras 12 semanas.
2. Mujeres con alguno de los siguientes antecedentes:
 - Antecedentes familiares de patología trombotico con trombofilia conocida o alta sospecha de trombofilia.
 - Antecedentes personales de trombosis
 - Antecedentes personales de complicaciones obstétricas, como Preeclampsia Grave, RCF, PGR, óbito fetal, desprendimiento placentarios.
 - Trombofilia diagnosticada.
3. Aceptación de participación en el estudio.
4. Aceptación de pautas de vigilancia y tratamiento.

Criterios de eliminación.

- Abandono del estudio
- No contar con los estudios de laboratorio.
- No contar con resultado perinatal

Material y métodos.

Estudio transversal observacional realizado entre enero de 2010 y diciembre del 2016. Se incluyeron 135 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión previamente descritos. Se dio seguimiento de la evolución del embarazo en la consulta externa de Medicina materno fetal del Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” desde la consulta de primera vez hasta la resolución del embarazo. Se realizaron los estudios diagnósticos para investigación de trombofilias, mediante referencia a tercer nivel de atención (Laboratorios especiales de Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, Hospital Regional “1ro de Octubre”, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”) o estudios subrogado en laboratorios particulares (tabla 2), así como estudios complementarios para PGR.(8)

Hereditarias.	Adquiridas.
FVL (Resistencia a Proteína C Activada)	Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL)
Deficiencia de Proteína C	Anticoagulante Lúpico (AL)
Deficiencia de Proteína S	Beta2 glicoproteína I
Factor VIII	
Mutación de MTHFR	
Mutación Gen Protrombina (MGP)	

Tabla 2. Estudios de laboratorio para diagnóstico de Trombofilia hereditaria o adquirida (10)

Se hizo seguimiento por ultrasonido, el primero fue entre la semana 6 y 13.6, posteriormente de forma mensual, evaluando crecimiento fetal, según Hadlock, considerando como peso fetal estimado normal, entre el percentil 10 y 90. Se realizó flujometría Doppler de arteria umbilical de forma semanal a partir de la semana 28, de acuerdo a técnica establecida (porción de asa de cordón libre, lo más equidistante a ambas terminales, fetal y placentaria), considerándola como normal, con valor dentro del percentil 5 y 95 se acuerdo a la edad gestacional. A partir de la semana 32 se realizó registro cardiotocográfico externo sin estrés, definiéndolo de acuerdo a la categorías de la ACOG (2009) (tabla 3).

Categoría I. Normal. Altamente predictiva del estado ácido-base normal del feto en el momento de la observación. Pueden ser controlados de una manera rutinaria, y no se requiere ninguna acción específica.	<ul style="list-style-type: none"> • FCF basal: 110-160 latidos por minuto • Variabilidad de la FCF basal: moderada • Deceleraciones tardías o variables: ausentes • Deceleraciones tempranas: presente o ausente • Aceleraciones: presentes o ausentes
Categoría II. Indeterminados. No son predictivos del estado ácido-base fetal anormal, sin	<ul style="list-style-type: none"> -FCB • La bradicardia no se acompaña de la ausencia de variabilidad en la línea de

<p>embargo, actualmente no hay pruebas suficientes para clasificar éstos en la Categoría I o Categoría III. Requieren evaluación y vigilancia continua, teniendo en cuenta todas las circunstancias clínicas asociadas. En algunas circunstancias, se pueden realizar pruebas complementarias para garantizar el bienestar fetal o medidas de reanimación intrauterina.</p>	<p>base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia -Variabilidad de la Línea de base de la FCF • Variabilidad mínima • Variabilidad Ausente sin deceleraciones recurrentes • Variabilidad con Aceleraciones Marcadas • Ausencia de aceleraciones inducidas después de la estimulación fetal -Deceleraciones periódicas o episódicas • Deceleraciones variables recurrentes acompañado por mínima o moderada variabilidad de referencia. • Deceleración prolongada de más de 2 minutos, pero menores de 10 minutos. • Deceleraciones recurrentes tardías con la línea de base con variabilidad moderada • Las deceleraciones variables con otras características tale como retorno lento retorno a la línea de base.
<p>Categoría III. Anormales. El trazo está asociado con el estado anormal de ácido-base fetal en el momento de la observación. Requieren pronta evaluación. En función de la situación clínica, se deben realizar maniobras para revertir rápidamente el patrón de la FCF anormal, estos pueden incluir,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de la variabilidad de línea de base y cualquiera de las siguientes situaciones: - Deceleraciones tardías recurrentes - Deceleraciones variables – Bradicardia recurrente. • Patrón sinusoidal

provisión de oxígeno materno, el cambio en la posición de la madre, la interrupción de la estimulación del trabajo de parto, tratamiento de la hipotensión materna, y el tratamiento de taquisistolia con los cambios de la FCF. Si un trazo Categoría III no se resuelve con estas medidas, debe interrumpirse el embarazo.

Tabla 3. Categorías de la Colegio Americano de ginecología y obstetricia (ACOG) para la interpretación de registro cardiográfico.

El tratamiento de las mujeres con diagnóstico de trombofilia consistió en la administración de Heparina de Bajo Peso Molecular, en dosis de 1 mg/kg día (dosis máxima 60 mg/ día), por vía subcutánea cada 24 hrs, así como uso de Ácido acetil salicílico en dosis de 75- 100 mg día (hasta semana 36), y ácido fólico en dosis de 5 mg por día.(5-6,10)

Resultados.

Se incluyeron en el estudio a 135 mujeres, se eliminó a una paciente por decisión de interrupción legal del embarazo, quedando un total de 134 pacientes. De los factores que se consideraron para la sospecha clínica de trombofilia, el más frecuente con el 67 % (90 pacientes) lo representó la Pérdida Gestacional Recurrente; el segundo lugar, lo constituye el antecedente de Muerte Fetal Tardía, con el 14 % (20 pacientes); el 10% (14 pacientes) con antecedente de Trombosis Venosa profunda en tercer lugar; y por último, el 7.4% con antecedente de Preeclampsia Grave (10 pacientes). (Figura 1).

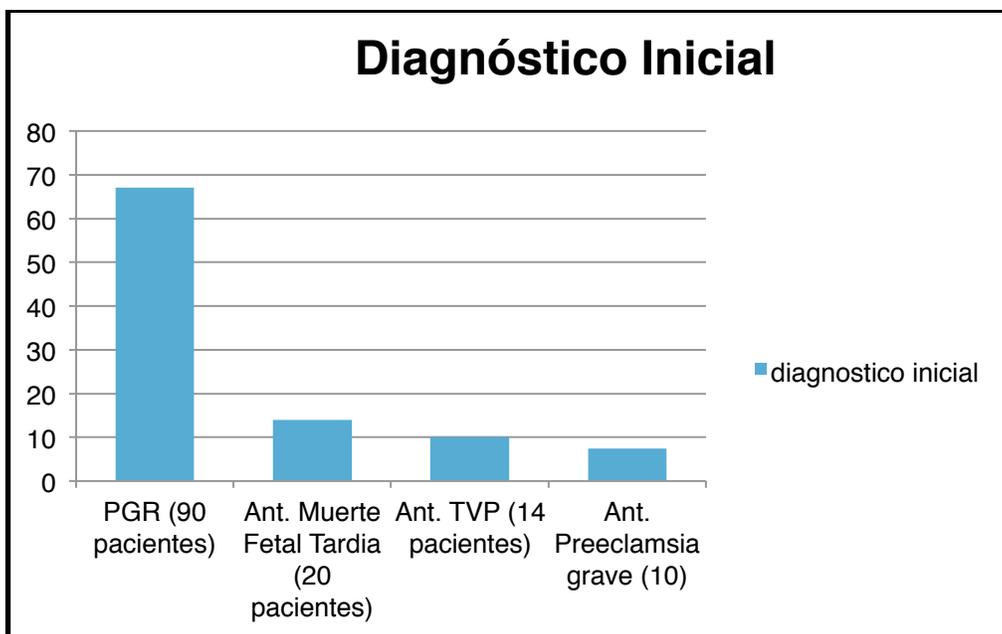


Figura 1. Diagnóstico inicial, por el que hizo sospecha diagnóstica de la trombofilia.

Se encontró que de las trombofilias estudiadas, las más frecuentes fueron: SAAF en el 48% (n=65), Déficit de Proteína S en un 22.3% (n=30), Proteína C en el 14.9% (n=20), Resistencia a la proteína C activada 8.2%(11), la MTHFR en 5.9% (n=8), (Figura 2).

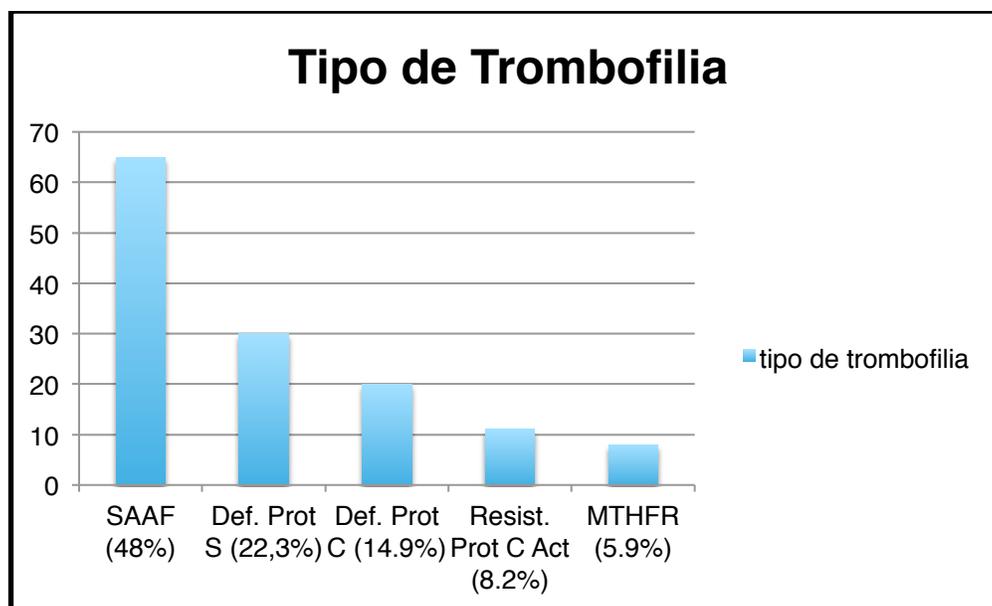


Figura 2. Frecuencia de trombofilias diagnosticadas.

El 93% (125 mujeres) de las pacientes llevo su embarazo a término (37 o más semanas) de las cuales, el 100% presentó recién nacidos vivos. 5 pacientes tuvieron parto pretérmino (3.7%), una en la semana 24, y otra en la semana 28, ambos complicados con muerte neonatal secundaria a prematuridad de los

neonatos, tres pacientes se resolvieron en la semana 34 secundario a DPPNI, presentando en 2 casos Muerte Fetal Tardía secundaria al desprendimiento placentario. (4) presentaron muerte fetal temprana (2.8%).

De acuerdo a la metodología, se realizó flujometría Doppler de la arteria umbilical de forma semanal a partir de la semana 28, encontrándolas todas dentro de percentiles normales para la edad gestacional. Se realizó registro cardiotocográfico semanal en todas las pacientes iniciando entre las semana 32-35, clasificándolas dentro de la categoría I de la ACOG (normales) en el 89% (146) de las pacientes, 16 pacientes (10.4%) presentaron al menos un registro clasificado como categoría II (indeterminados) los cuales llevaron una vigilancia estrecha, o realizándose maniobras de reanimación y estudios complementarios, sin presentar alteraciones en la flujometría Doppler, y ninguna amerito realización de perfil biofísico.

De las 134 pacientes incluidas, 45 mujeres (45%) presentaron alguna complicación obstétrica. Las principales complicaciones asociadas fueron: Preeclampsia (25 pacientes 18.6%) (20 clasificadas como Preeclampsia Leve y 5 como Preeclampsia Grave), Muerte Fetal Temprana (15 pacientes, 11.19%), Desprendimiento Prematuro de Placenta Normo Inserta (3 pacientes, 6.6 %) y Muerte Fetal Tardía (2 pacientes 2.4 %), como se muestra en la figura 3.

□

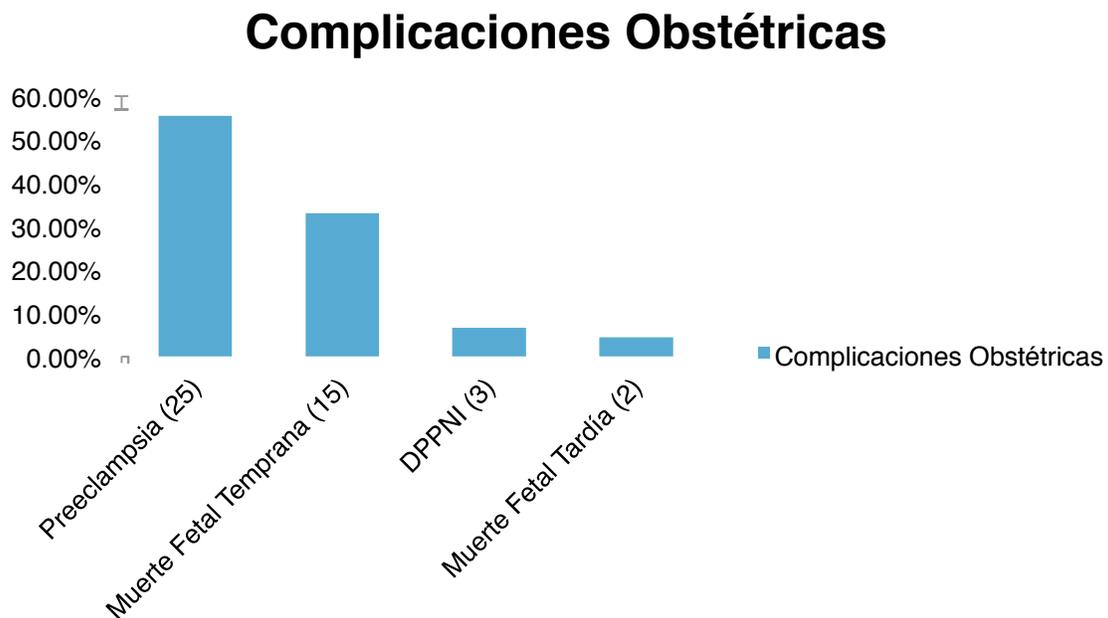


Figura 3. Principales complicaciones Obstétricas.

Las complicaciones que se encontraron de acuerdo al tipo de trombofilia, son las siguientes:

Deficiencia de proteína S: 5 mujeres presentaron preeclampsia (20 %) 4 leves y 1 grave, 1 mujer (50%) tuvo Muerte Fetal Tardía (semana 24), 4 mujeres (26 %) presentaron Muerte Fetal Temprana (antes de la semana 10), y 2 pacientes (66%) tuvieron Desprendimiento Prematuro de Placenta Normo inserta (con diagnóstico histopatológico de placenta con trombosis, edema y congestión vascular).

Resistencia a la proteína C activada: 4 pacientes (26%) presento Muerte Fetal Temprana (semana 34) y una mujer (55%) con Muerte Fetal Tardía.

Deficiencia de Proteína C: 5 mujeres (20%) presentaron como complicación Preeclampsia, 4 clasificadas como leves y 1 como grave.

Deficiencia de MTHFR: 1 pacientes (33.3%) presentaron Muerte Fetal Temprana y una (3.7%) Desprendimiento Prematuro de Placenta Normo inserta.

Síndrome de Anticuerpos Anti fosfolípidos: 15 pacientes (60%) se complicaron con Preeclampsia (14 clasificadas como leves y 1 como grave) y 5 (33%) pacientes presentaron Muerte Fetal Temprana. (Figura 4).

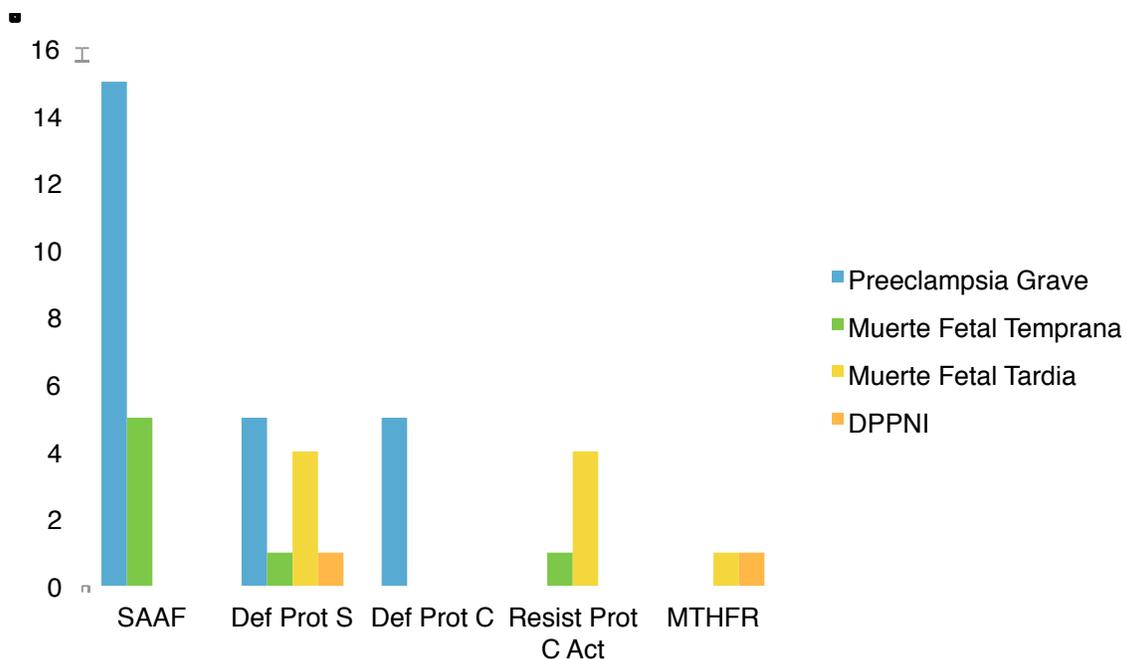


Figura 4. Complicaciones Obstétricas según el tipo de trombofilia.

De las 163 mujeres que llevaron su embarazo término, ninguna presento RCIU.

Discusión.

Se ha postulado que de los factores asociados a la pérdida gestacional o al fracaso reproductivo, dos de los mecanismos que se tiene perfectamente identificados son aquellos asociados a alteraciones genéticas e inmunológicas como las trombofilias.

Se ha sugerido que la presencia de trombofilias durante la gestación tiene asociación con ciertas complicaciones obstétricas debido al aumento del estado protrombótico que generan, constituyendo entonces un franco riesgo de fracaso reproductivo.

Si la asociación trombofilia y embarazo representa un elevado riesgo de fracaso reproductivo o gestacional, cualquier esquema o protocolo de estudio y tratamiento tendrá que ir dirigido a disminuir el porcentaje de dicha pérdida, donde el éxito reproductivo se considerara al obtener un recién nacido vivo y sano y una madre sin secuelas.

En nuestro estudio la principal condición para la sospecha diagnóstica de trombofilia la constituyo el antecedente de pérdida gestacional recurrente, coincidiendo con lo reportado por la literatura internacional. Existen reportes de que un 49-65% de mujeres con defectos tromboembólicos previos, pueden posteriormente cursar con PGR.

Nuestro grupo de estudio presento un éxito reproductivo de 87%, es decir se obtuvieron 108 recién nacidos vivos y sanos y madres que aunque presentaron algunas complicaciones, no hubo desarrollo de secuelas.

Dicho éxito se basó en el establecimiento de un modelo de vigilancia materno fetal y en la elección de un esquema de tratamiento factible, y con alto nivel de respuesta. Múltiples estudios han demostrado que el manejo de trombofilias con heparina de bajo peso molecular, en asociación con ácido acetil salicílico han disminuido las complicaciones obstétricas, aunado a una adecuada vigilancia, encontramos que el manejo farmacológico no solo demostró ser eficaz en llevar el embarazo a término, sino que también nos permitió entregar recién nacidos viables, así como disminuir la tasa de complicaciones asociadas o bien disminuir la gravedad de las mismas cuando se presentaron.

Según lo reportado en múltiples artículos, la mutación del Factor V de Leiden (Resistencia a Proteína C Activada) es la trombofilia hereditaria más común, sin embargo en nuestro estudio encontramos un mayor número de pacientes con Deficiencia de Proteína S (la cual actúa como un cofactor para que la proteína C activada actúe sobre los factores V y VIII). En cuanto a las trombofilias adquiridas, encontramos que el Síndrome de Anticuerpos anti fosfolípidos es el que se presenta de forma más común, coincidiendo con lo reportado.(10)

Se observó que 25 mujeres presentaron complicaciones obstétricas asociadas, siendo la principal Preeclampsia, encontrándola asociada principalmente con SAAF, aunque se ha reportado una fuerte asociación entre ambas antes de la semana 34, en nuestro estudio ninguna paciente presentó preeclampsia antes de la semana 37, clasificándolas como leves en la mayoría de los casos, en cuanto a las trombofilias hereditarias, se ha asociado más la mutación del FVL (resistencia a proteína C activada), mutación en el gen de la Protrombina, Deficiencia de proteína S y mutación de MTHFR con un aumento en el riesgo de preeclampsia, lo cual coincide con lo observado en nuestro estudio.(12-14)

Otra de las complicaciones reportadas en la literatura es el DPPNI, siendo esta más comúnmente asociada con FVL en un 25% de los casos y en un 20% en pacientes con mutación del gen de la protrombina, en nuestro estudio esta complicación se presentó en 2 pacientes, sin embargo ninguna de ellas tuvo diagnóstico de dichas trombofilias.

Encontramos que 14 pacientes presentaron nuevamente pérdida gestacional, 12 de forma temprana y 2 de forma tardía, a pesar del manejo y la vigilancia, consideramos que las mimas deberían tener una vigilancia más estrecha y no permitir un nuevo embarazo si no se ha establecido un tratamiento preconcepcional. No se presentó ningún caso de RCIU.(4)

Conclusiones.

1. Las mujeres con antecedentes personales de eventos trombóticos o antecedentes obstétricos de pérdida gestacional particularmente en su forma recurrente deben ser sometidas a pruebas diagnósticas de trombofilias para mejorar el pronóstico reproductivo.

2. No todas las mujeres con antecedente de preeclampsia grave, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta deben ser sometidas a un perfil de trombofilias, ya que el costo es elevado y no hay estudios que demuestren asociación de causalidad.

3. Las mujeres con diagnóstico de trombofilia sometidas a un modelo de vigilancia y tratamiento adecuado pueden revertir el fracaso reproductivo.

4. El modelo de vigilancia y tratamiento oportuno disminuyen las complicaciones obstétricas.

5. La importancia del estudio, vigilancia y manejo de las mujeres portadoras de trombofilias, no radica en su incidencia, sino en la elevada probabilidad de pérdida gestacional o fracaso reproductivo, pero que es una patología potencialmente tratable.

6. El fracaso reproductivo que es el común denominador de la asociación embarazo-trombofilia puede ser revertido con un adecuado protocolo de estudio y tratamiento, resultando entonces en un éxito reproductivo superior al 85%.

Bibliografía.

1. Teixidó I, Massoller N, Martínez JM, Ramírez JC. Protocolos Medicina Fetal y Perinatal, Servicio de Medicina o Fetal. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. 2013.1-13
2. Sin autores. Protocolos Medicina Fetal y Perinatal, Servicio de Medicina Materno Fetal. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo. 2014.
3. Guibert ZM, Reyes GA, Rigñack R, Cruz G, Acosta L, Salgado G. Embarazo y puerperio en el lupus eritematoso sistémico. Actualización Rev Cub Reumatol 2013; 15:71-75.
4. Otero AM, Ferrari RP, Pons E, Lens D, De Lisa E, Dellepiane M, Storch E, Attarian D, Ferrari A, PierriS, Motta N. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. Rev. Med Uruguay 2004; 20: 106-113
5. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost,2033:1:2070-2
6. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines .Chest 2012; 141 (2) (suppl):e691S-e736S.
7. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clack P, Lowe GDO, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer A. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. bjh2005;132;171-196-
8. Carrizo C, Sevrini I, Pérez N, Sosa L, Borelli G, Cordano Embarazo en paciente parapléjica con trombofilia. Ejemplo de trabajo de un equipo interdisciplinario. Rev Med Urug 2008; 24:133-139-.

9. González LA, Restrepo ME. Lupus eritematoso sistémico y embarazo Rev Colomb Reumatol 2011; 18:175-186.
10. Diaz L, Medina R, Sosa L, Briozzo L, Alonso J, Pedreira G, Manzano A. Trombophilia y embarazo. Pautas de diagnóstico y tratamiento. Arch Med Interna 2011; XXXIII (supl 2) S01-S20.
11. Vizcaino MA, Cruz MM, Arevalo ER, Fernandez AAM. Pronóstico Materno y perinatal en el embarazo con deficiencia Del factor XII. Rev Chil Obstet Ginecol, 2012; 77(1):18-23.
12. Rand JH Molecular pathogenesis of the ant phospholipid syndrome. Circ Res 2002; 90:29-37.
13. Mello G, Parreti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti, Benedetto Ch. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Hypertension 2005;46:1270-1274
14. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia. Time to screen and treat in future pregnancies? .Hypertension 2005;46:1252-1253-
15. Inherited thrombophilia in pregnancy. Practice Bulletin No. 138 Am Col Obstet Gynecol 2013; 122; 706-717.