

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°110

Trombofilias

Dra. Valeria Puebla Ríos, Dr. Daniel
Martin, Dr. Sergio de la Fuente, Dr.
Rodrigo Terra, Dra. Susana Aguilera

Embarazo y hemostasia



- Mantención del balance hemostático requiere alteración en la coagulación local y sistémica, en proteínas fibrinolíticas y anticoagulantes.
- Embarazo normal:
 - Aumento del potencial de coagulación, disminución de actividad anticoagulante, fibrinólisis disminuida.
- Potencial coagulante exacerbado por estasia venosa , aumento de capacitancia venosa, insulinoresistencia e hiperlipidemia.
- Tromboembolismo venoso: 05-2/1000 embarazos

Cambios fisiológicos durante el embarazo



- Aumento en niveles de fibrinógeno, Factor von Willebrand, factores de coagulación II, VII, VIII, IX, X.
- Disminución en niveles de anticoagulantes fisiológicos como Proteína S y aumento de la resistencia de Proteína C.

Trombofilias



- Desorden hemostático que predispone a una persona a un evento trombótico.
- 50% en casos de TEV en embarazadas están asociadas con trombofilias
- Se han asociado a aumento de riesgo de tromboembolismo materno y resultados adversos en embarazo.

Hereditarias

- Déficit Antitrombina III
- Déficit Proteína C
- Déficit Proteína S
- Déficit Proteína Z
- Alza Factor XII
- Factor V Leiden
- Mutación G20210A Gen Protrombina
- Disfibrinogenemia
- Polimorfismo gen PAI-1
- Polimorfismo gen ECA

Adquiridas

- Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos
- Déficit Proteína Z

Mixtas

- Alza Factor VIII
- Hiperhomocisteinemia

Alto grado

FVL mutación
homocigota

Mutación homocigota
Gen protrombina

Déficit AT III

Mutación heterocigota de
FVL y Gen protrombina

Bajo grado

Déficit Proteína S

Déficit Proteína C

Mutación FV heterocigoto

Mutación heterocigota
gen protrombina

Table 1. Risk of Venous Thromboembolism With Different Inherited Thrombophilias

	Prevalence in General Population (%)	VTE Risk Per Pregnancy (No History) (%)	VTE Risk Per Pregnancy (Previous VTE) (%)	Percentage of All VTE	References
Factor V Leiden heterozygote	1–15	0.5–3.1	10	40	1–4, 11, 12
Factor V Leiden homozygote	<1	2.2–14.0	17	2	1–4, 11, 12
Prothrombin gene heterozygote	2–5	0.4–2.6	>10	17	1–4, 11, 12
Prothrombin gene homozygote	<1	2–4	>17	0.5	1–4, 11, 12
Factor V Leiden/prothrombin double heterozygote	0.01	4–8.2	>20	1–3	1–4, 12
Antithrombin deficiency	0.02	0.2–11.6	40	1	1, 5, 6, 11, 12
Protein C deficiency	0.2–0.4	0.1–1.7	4–17	14	1, 5, 7, 11, 12
Protein S deficiency	0.03–0.13	0.3–6.6	0–22	3	1, 8–12

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.



Factor V de Leiden

- Trombofilia hereditaria más frecuente
- Factor V de Leiden refractario a proteólisis por proteína C activada, produciendo un estado hipercoagulable
- Heterocigotos: 40% TV durante embarazo
 - Sin historia personal o familiar de primer grado afectado <50 años: 0.5-1.2%
 - Historia personal: 10%
 - Familiar de primer grado afectado: 15/1000
- Homocigotos
 - Sin historia personal o familiar: 1-2%
 - Con historia TEV: 17%

Mutación del gen de la protrombina



- Niveles de protrombina circulante elevados.
- 17% de casos de TEV en embarazo

- Riesgo TEV en embarazo sin historia personal
 - Heterocigotos 1%
 - Homocigotos 2-4%
- Heterocigotos + historia personal de TEV: 10%
- Mutación PT + FVL heterocigotos con historia personal: 20%



Déficit Proteína C

- Proteína C dependiente de Vit K, sintetizada en el hígado.
- Proteína C activada (aPC) inhibe formación de trombina inactivando factores de coagulación Va y VIIIa.
- Efecto realizado con Proteína S (cofactor).

- Mutación heterogénea, disminución de función, con niveles plasmáticos disminuidos.
- Niveles de PC dependen del punto de corte usado: <65%.

- Riesgo de TVE en embarazo
 - Con historia familiar o personal 2-8%
 - Sin historia 0.7%
- Heterocigotos más afectados.
- Homocigotos: purpura fulminans neonatal

Déficit proteína S



- Niveles de antígeno de PS disminuidos / disminución de su actividad
- Glicoproteína dependiente de vit k, cofactor de PC.
- Riesgo 5-7% en embarazadas con historia de TEV.
- Niveles en embarazo: valores de corte en 2do y 3er trimestre → <30% y <24% respectivamente
- Mayoría heterocigotos.
- Homocigotos: purpura fulminans neonatal.



Déficit de antitrombina III

- Inhibidor de la trombina y de factores IXa, Xa, XI a y XII.
- Disminución en niveles de antígeno y actividad, o alteración en estructura y función (niveles de antígeno normales pero actividad reducida)
- Trombofilia hereditaria más trombogénica
- Grado de riesgo depende del nivel de antitrombina.
- Déficit severo (<60%), historia familiar o personal, riesgo de >40%
- Riesgo 11% sin historia

Resultados adversos en embarazo



- No se puede establecer relación causal entre trombofilias hereditarias y resultados adversos.
- Estudios en población heterogénea, contradictorios, sesgos.

Pérdida fetal

- Asociaciones inconsistentes con pérdida reproductiva recurrente o mortinato.
- Sin beneficio con tratamiento con heparina profiláctica para mejorar tasas de RNV en mujeres con trombofilia o aborto, en comparación a no tratar o aspirina.

Preeclampsia

- Evidencia insuficiente
- Algunos metaanálisis (incluyen pocos estudios) sugieren asociación entre déficit PC y PS y PE.

RCF

- Sin asociación significativa en múltiples estudios caso control, de cohorte, revisiones sistemáticas.

Desprendimiento de placenta

- Evidencia insuficiente

¿Anticoagulación para prevención de eventos adversos en embarazo?



- Evidencia insuficiente para recomendar anticoagulación como intervención para prevenir eventos adversos en embarazo en mujeres con trombofilias hereditarias.
- Rodger et al, 2016. Meta análisis: Heparina de BPM en prevención de eventos adversos en embarazo. 42% con trombofilia. Heparina BPM no redujo la tasa de PEG >p5, aborto <20 sem, preeclampsia <34 sem o PES, DPPNI; comparado con placebo.
- Estudio TIPPS 2014: sin reducción en eventos adversos con HBPM comparado con placebo

¿A quién estudiar?



- **Historia personal de TVE, con o sin factor de riesgo recurrente.**
- **Familiar de primer grado con trombofilia hereditaria de alto riesgo** (si diagnóstico influye en manejo).
- Sin indicación en pérdida reproductiva, DPPNI, PE, RCIU → sin evidencia clínica suficiente para profilaxis antenatal.
- Si recomendado en estudio de SAF en pérdida reproductiva recurrente o mortinato.



Table 2. How to Test for Inherited Thrombophilias

Thrombophilia	Testing Method	Is Testing Reliable During Pregnancy?	Is Testing Reliable During Acute Thrombosis?	Is Testing Reliable With Anti-coagulation?
Factor V Leiden mutation	Activated protein C resistance assay (second generation)	Yes	Yes	No
	If abnormal: DNA analysis	Yes	Yes	Yes
Prothrombin G20210A mutation	DNA analysis	Yes	Yes	Yes
Protein C deficiency	Protein C activity (<65%)	Yes	No	No
Protein S deficiency	Functional assay (<55%)	No*	No	No
Antithrombin deficiency	Antithrombin activity (<60%)	Yes	No	No

*If screening in pregnancy is necessary, cutoff values for free protein S antigen levels in the second and third trimesters have been identified at less than 30% and less than 24%, respectively.

¿Cuándo?



- Idealmente >6 semanas desde el evento trombótico
- Idealmente no embarazada, sin anticoagulación, sin terapia hormonal

Tratamiento



- Profiláctico
 - Mujeres sin eventos trombóticos
- Anticoagulante
 - Mujeres con historia de eventos trombóticos venosos o arteriales
 - Portadoras de trombofilias de alto riesgo de trombosis



CERPO

Table 3. Recommended Thromboprophylaxis for Pregnancies Complicated by Inherited Thrombophilias*

Clinical Scenario	Antepartum Management	Postpartum Management
Low-risk thrombophilia [†] without previous VTE	Surveillance without anticoagulation therapy	Surveillance without anticoagulation therapy or postpartum prophylactic anticoagulation therapy if the patient has additional risks factors [‡]
Low-risk thrombophilia [†] with a family history (first-degree relative) of VTE	Surveillance without anticoagulation therapy or prophylactic LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
Low-risk thrombophilia [†] with a single previous episode of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia [§] without previous VTE	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia [§] with a single previous episode of VTE or an affected first-degree relative—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic, intermediate-dose, or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy, or intermediate or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks (therapy level should be equal to the selected antepartum treatment)
Thrombophilia with two or more episodes of VTE—Not receiving long-term anticoagulation therapy	Intermediate-dose or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum anticoagulation therapy with intermediate-dose or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks (therapy level should be equal to the selected antepartum treatment)
Thrombophilia with two or more episodes of VTE—Receiving long-term anticoagulation therapy	Adjusted-dose LMWH/UFH	Resumption of long-term anticoagulation therapy. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference.

Tratamiento



- HBPM o no fraccionada: no cruzan la placenta.
- Antagonistas de vit k: evitar
- HBPM: preferida, mayor vida media, respuesta predecible según dosis, mejor perfil de seguridad.
- Desde la confirmación de embarazo viable, o lo antes posible.

Tratamiento



- Sin evidencia de recomendación de dosis profiláctica según peso y de medición niveles Xa.
- HNF, HBPM y Warfarina son compatibles con lactancia.
- Inhibidores de trombina (dabigatran) inhibidores anti Xa (rivaroxaban) evitar en embarazo y lactancia: datos insuficientes para evaluar seguridad.

Table 4. Anticoagulation Regimen Definitions

Anticoagulation Regimen	Anticoagulation Dosage
Prophylactic LMWH*	Enoxaparin, 40 mg SC once daily Dalteparin, 5,000 units SC once daily Tinzaparin, 4,500 units SC once daily Nadroparin 2,850 units SC once daily
Intermediate-dose LMWH	Enoxaparin 40 mg SC every 12 hours Dalteparin 5,000 units SC every 12 hours
Adjusted-dose (therapeutic) LMWH†	Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours Dalteparin, 200 units/kg once daily Tinzaparin, 175 units/kg once daily Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours Target an anti-Xa level in the therapeutic range of 0.6–1.0 units/mL 4 hours after last injection for twice-daily regimen; slightly higher doses may be needed for a once-daily regimen.
Prophylactic UFH	UFH, 5,000–7,500 units SC every 12 hours in first trimester UFH, 7,500–10,000 units SC every 12 hours in the second trimester UFH, 10,000 units SC every 12 hours in the third trimester, unless the aPTT is elevated
Adjusted-dose (therapeutic) UFH†	UFH, 10,000 units or more SC every 12 hours in doses adjusted to target aPTT in the therapeutic range (1.5–2.5 × control) 6 hours after injection
Postpartum anticoagulation	Prophylactic, intermediate, or adjusted dose LMWH for 6–8 weeks as indicated. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference.
Surveillance	Clinical vigilance and appropriate objective investigation of women with symptoms suspicious of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. VTE risk assessment should be performed prepregnancy or early in pregnancy and repeated if complications develop, particularly those necessitating hospitalization/ prolonged immobility.