

Manejo obstétrico de la deficiencia hereditaria de antitrombina durante el embarazo y puerperio. Dos casos clínicos

Milagros Cruz Martínez ¹
 Amelia Vizcaíno Martínez ²
 Encarnación Arévalo Reyes ³
 Azahara Sarrión Hernández ⁴
 María Dolores Fresneda Jaimez ⁵

Obstetric management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy and postpartum. Two case studies

¹⁻⁵ Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario San Cecilio. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Servicio Andaluz de Salud. Calle Dr. Oloriz, 16, 18012 Granada. España.

E-mail: mariam.cruz.sspa@juntadeandalucia.es

Abstract

Introduction: hereditary antithrombin III deficiency is a rare disease that affects 0.02-0.2% of the population. It may be associated with a higher rate of complications and adverse outcomes in both mother and fetus. The present study describes the management of a woman with antithrombin III deficiency and two consecutive pregnancies.

Description: in both pregnancies, the woman under went prophylaxis with low molecular weight heparin, to prevent thromboembolic disease and improve the utero-placental flow during pregnancy and the postpartum period. The only obstetric complication was fetal growth retardation requiring strict obstetric control. In these two cases the eco-Doppler studies of feto-placental flow were normal, leading to the expectation of managing a term birth.

Discussion: low molecular weight heparin prophylaxis in pregnant women with thrombophilia and preventive interventions for risk factors for thromboembolic disease, together with appropriate obstetric care managed to avoid the emergence of complications of this disease in pregnancy and puerperium. Fetal growth control and a Doppler study also help to ensure the well-being of the fetus and avoid a preterm birth.

Key words *Antithrombin III deficiency, Venous thromboembolism prevention, High-risk pregnancy, Intrauterine growth retardation*

Resumen

Introducción: la deficiencia de antitrombina III hereditaria es una rara enfermedad que afecta al 0.02-0.2% de la población. Puede presentar mayor frecuencia de complicaciones y resultados adversos tanto en la madre como en el feto. Se presenta el manejo obstétrico de dos gestaciones consecutivas en una mujer con deficiencia de antitrombina III.

Descripción: en ambos embarazos la madre realiza profilaxis de la enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular para evitar la aparición de esta patología tanto en el embarazo como en el puerperio y mejorar el flujo útero-placentario. Con respecto a las complicaciones obstétricas, sólo existe un enlentecimiento del crecimiento fetal que obliga a un control obstétrico estricto. En ambas gestaciones los estudios eco-Doppler están dentro de la normalidad lo que permite una conducta expectante, consiguiendo llegar a término.

Discusión: la profilaxis con heparina de bajo peso molecular en las gestantes con esta trombofilia y las intervenciones preventivas de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, junto con un control obstétrico adecuado, ha conseguido evitar la aparición de complicaciones derivadas de esta patología en el embarazo y en el puerperio. Por otra parte, el control del crecimiento fetal y el estudio Eco-Doppler han permitido asegurar el bienestar fetal no adelantando el parto, consiguiendo partos a término.

Palabras clave *Deficiencia de antitrombina III, Prevención de tromboembolismo venoso, Embarazo de alto riesgo, Crecimiento intraútero retardado*

Introducción

La deficiencia de antitrombina hereditaria es una rara enfermedad que afecta al 0.02- 0.2% de la población.¹ Esta trombofilia hereditaria presenta un riesgo elevado de tromboembolismo venoso durante el embarazo (RR=4,7).² Este riesgo es mayor para la deficiencia de antitrombina III (AT-III), tipo II.³ Se añade además que el embarazo es uno de los principales estados trombofílicos adquiridos.

Esta enfermedad también presenta mayor frecuencia de complicaciones y resultados adversos en el embarazo y puerperio, tales como abortos, restricción de crecimiento intrauterino, muertes fetales, desprendimiento de placenta, preeclampsia y hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia (síndrome HELLP).³⁻⁵

Presentamos el manejo clínico de dos embarazos en una gestante con deficiencia de antitrombina hereditaria y de las complicaciones presentadas durante el embarazo y el puerperio.

Descripción

Mujer de 29 años. Antecedentes familiares: padre con enfermedad tromboembólica venosa por deficiencia congénita de AT-III, hermanos con igual trombofilia pero sin episodios tromboembólicos.

Antecedentes personales: deficiencia congénita de AT-III, resto de estudio de hipercoagulabilidad hereditaria y funcional negativo, fumadora de 20 cigarrillos al día, sin otros hábitos tóxicos. Talla: 150 cm. Peso: 56 kg. Un embarazo previo controlado fuera de nuestro hospital con trombopprofilaxis con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) a partir de la semana de gestación (SG) 24; se diagnosticó de crecimiento intraútero retardado (CIR), motivo por lo que se indujo el parto en la SG 36, presentando el recién nacido un peso de 1850 g que evolucionó satisfactoriamente.

Primer embarazo controlado en nuestro hospital:

G2P1. Acude en SG 24 a nuestra Unidad para control de segunda gestación. Debido a los antecedentes familiares y obstétricos que presenta y a la dificultad en el abandono del hábito tabáquico, aunque ella no ha tenido una historia personal de tromboembolismo venoso se debate y se decide conjuntamente realizar trombopprofilaxis con HBPM, iniciándose dosis de Enoxaparina 4000 U/día. Estudio funcional de hipercoagulabilidad y coagulación basal son normales a excepción de niveles plasmáticos de AT-III: 68%, catalogándose

de déficit leve-moderado de AT-III. Presenta intolerancia a la enoxaparina con prurito en el punto de inyección por lo que el servicio clínico de Hematología indica cambio a Tinzaparina 3500 U/día.

El embarazo discurre con normalidad sin anemia, tensión arterial normal, ganancia ponderal materna adecuada y crecimiento fetal adecuado hasta la SG 28.

A partir de esta semana, el crecimiento fetal está entre p3 y p10 (percentiles), pero con estudio Doppler con índices de pulsatilidad (IP) de arteria umbilical (AU) y cerebral media (ACM) normales. Índice de líquido amniótico normal. Perfil biofísico normal. Se cataloga de *feto pequeño para la edad gestacional*, de acuerdo con la definición de crecimiento fetal restringido publicadas en la literatura y aceptadas,⁶ ya que el estudio Doppler fetal y útero-placentario⁷ son normales (Figura 1 y 2), por lo que se decide conducta expectante con control obstétrico estricto.⁶

Parto de inicio y terminación espontánea en SG 37, naciendo una niña de 2470 g de peso (p10-p25),⁸ con test de Apgar de 9-10 (al minuto y cinco minutos, respectivamente) y con pH de arteria umbilical de 7,37. Buena evolución perinatal. Durante el puerperio se continúa con trombopprofilaxis con Tinzaparina 3500 U/día durante 6 semanas.

Segundo embarazo controlado en nuestro hospital:

30 años. G3P2. Al año del segundo embarazo vuelve a quedarse embarazada. Se valoran nuevamente los riesgos tanto maternos como obstétricos en el actual embarazo y se decide trombopprofilaxis con Tinzaparina 3500 U/día. Valorada también por servicio clínico de hematología que recomiendan seguir con el mismo tratamiento. El hábito tabáquico ha disminuido a 4 cigarrillos/día.

En SG 24 comienza con enlentecimiento del crecimiento fetal, con estudio eco-Doppler fetoplacentario (Figura 1 y 2) y de arterias uterinas normal, manteniéndose el crecimiento fetal entre el p8 y p20 hasta SG 37 en que presenta una estimación de peso fetal de 2207 g (p3) y estudio Doppler con índice de pulsatilidad (IP) de arteria umbilical (AU) de 1,22 (p50-p95), con IP de arteria cerebral media (ACM) de 1,77 (p5-p50), y cociente índice cerebroplacentario de 1,45, por lo que se decide terminación de la gestación con diagnóstico de restricción de crecimiento fetal tipo I.⁶ En el tercer trimestre presenta anemia leve (hemoglobina de 10,8 g/dL) que es tratada con hierro oral.

Figura 1

Índice de Pulsatilidad (IP) de las arterias umbilicales (AU) en cada una de las gestaciones.

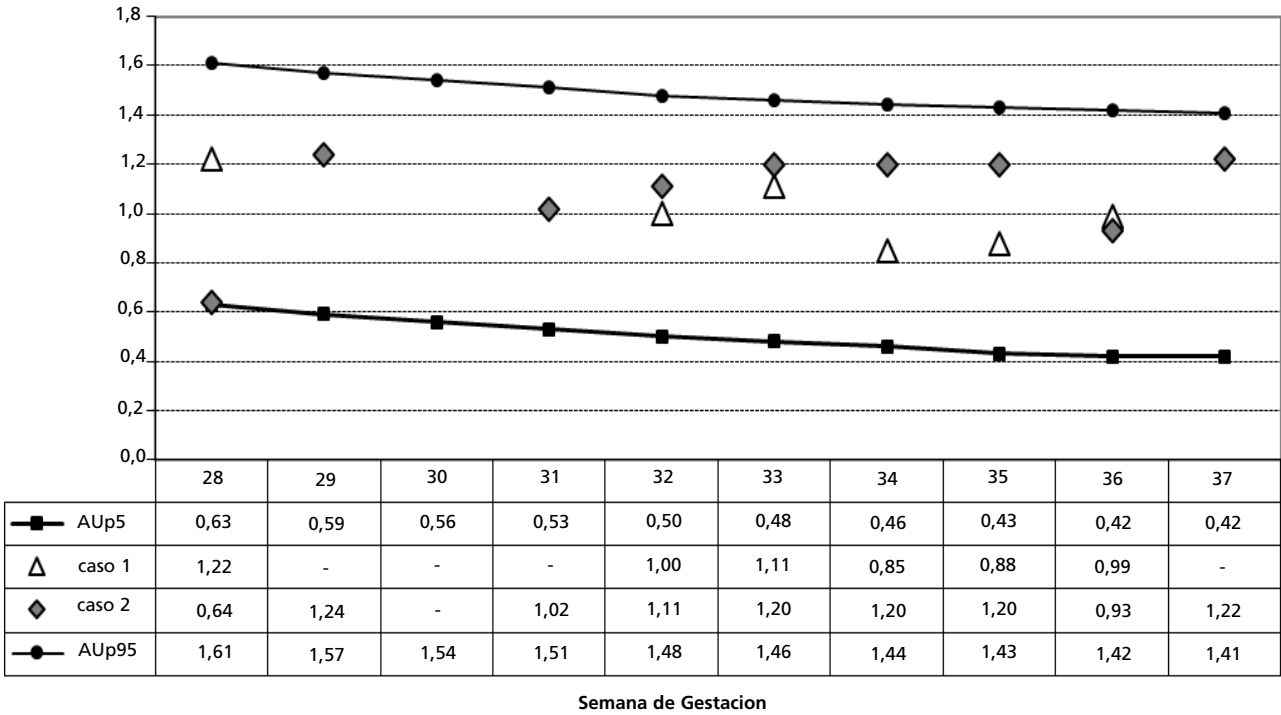
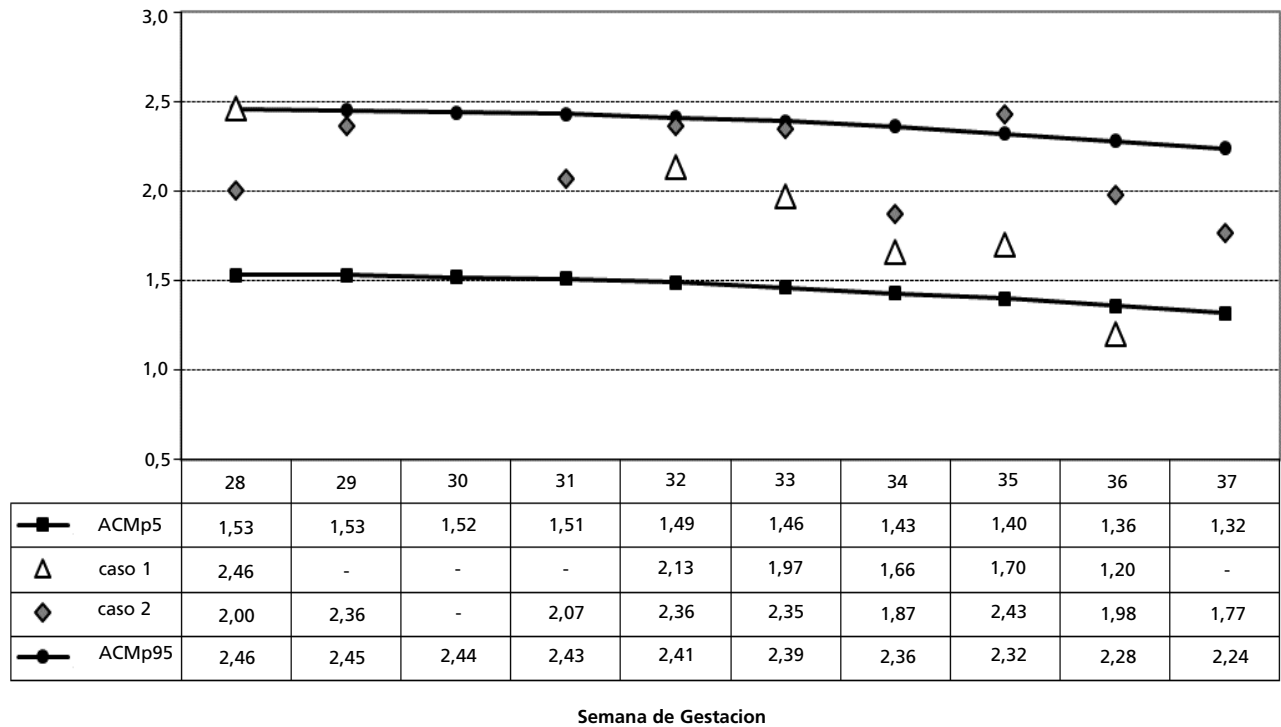


Figura 2

Índice de Pulsatilidad (IP) de las arterias cerebrales medias (ACM) en cada una de las gestaciones.



Parto de inicio inducido y terminación espontánea en SG 37, naciendo un niño de 2200 g (p3)⁸ con test de Apgar de 8-9 (al minuto y cinco minutos, respectivamente) y con pH de arteria umbilical > 7,20. Buena evolución perinatal. Tromboprofilaxis con Tinzaparina 3500 U/día durante 6 semanas postparto.

Discusión

La antitrombina actúa como inhibidor fisiológico de la cascada de la coagulación. Así, el déficit de antitrombina motiva un estado protrombótico¹ que agrava el ocasionado por el embarazo en sí.

Desde el punto de vista de la prevención del tromboembolismo durante la gestación, hay que valorar todos los factores de riesgo de sufrir un episodio de tromboembolismo venoso, en este caso, además de la deficiencia hereditaria de antitrombina.⁹ Así, existen factores preexistentes al embarazo, los principales son el tener una historia previa y/o familiar de tromboembolismo y la asociación con otras trombofilias hereditarias o adquiridas. Sin embargo, hay que considerar también la edad materna mayor de 35 años, la obesidad, la hipertensión, la multiparidad (más de 3 hijos), tabaquismo, diabetes, la anemia, el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la hiperhomocisteinemia, la enfermedad de Behcet. Durante el embarazo y el parto pueden surgir otros factores añadidos: gestación múltiple, hiperémesis, preeclampsia, parto tocúrgico, cesárea, pérdida de sangre excesiva (mayor a 1 litro). Y factores de riesgo transitorios como son la inmovilidad, los traumatismos, los viajes largos.

La gestante de los casos clínicos comentados presentaba varios factores de riesgo para sufrir un evento tromboembólico en el embarazo y puerperio, como son una trombofilia hereditaria de elevado potencial trombogénico, una historia familiar con eventos tromboembólicos por trombofilia hereditaria, el tabaquismo, que no consiguió abandonar aunque si disminuir, y en el segundo embarazo controlado que presentaba, además, anemia leve.

Ante la presentación de estos factores de riesgo, se indicó tromboprofilaxis con HBPM que se continuó durante el puerperio, siguiendo las recomendaciones de Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁹ que indican que ante la deficiencia de antitrombina se debe iniciar tromboprofilaxis durante el embarazo. Además en este caso se cumple también que existen tres factores de riesgo asociados (trombofilia hereditaria, antecedentes

familiares de trombosis por trombofilia hereditaria y tabaquismo). La dosis utilizada fue la indicada para tromboprofilaxis considerando además la talla y peso de la gestante. Se consiguió que no se produjera ningún episodio tromboembólico durante los dos embarazos y puerperios controlados en nuestra Unidad.

Con respecto a las complicaciones durante el embarazo asociadas con esta enfermedad, como son una mayor frecuencia de abortos, restricción de crecimiento intrauterino, muertes fetales, desprendimiento de placenta, preeclampsia y hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia (síndrome HELLP),³⁻⁵ en todos los embarazos de esta mujer ha habido una dificultad en el crecimiento de sus fetos.

En el primer embarazo, que no fue controlado en nuestro hospital, claramente existía un diagnóstico de restricción de crecimiento fetal, pues el peso al nacimiento fue de 1850 g ($p < 3$ en SG 36),⁸ aunque en esa gestación ella fumaba alrededor de 20 cigarrillos al día. En el segundo embarazo (primero controlado por nosotros), mantuvo el hábito tabáquico, a pesar de realizar intervenciones en cada consulta para abandonar el tabaquismo, y el diagnóstico fue de feto pequeño para la edad gestacional.⁶ En el tercer embarazo (segundo controlado en nuestra Unidad) comenzó con un enlentecimiento del crecimiento fetal desde la SG 24, a pesar de que en esa gestación consiguió disminuir el hábito tabáquico a 3-4 cigarrillos al día. Este enlentecimiento del crecimiento fetal se agravó al ir avanzando el embarazo, diagnosticándose de restricción de crecimiento fetal en SG 37, motivo por lo que se indicó finalización de la gestación. Queda la duda si estos enlentecimientos del crecimiento fetal en todos los embarazos, en dos de ellos con diagnóstico de restricción del crecimiento que motivaron su finalización fueron debidos a esta trombofilia o al hábito tabáquico¹⁰ o ambos factores de riesgo contribuyeron a su aparición.

El mecanismo fisiopatológico de la producción del enlentecimiento del crecimiento fetal es difícil de establecer. Un adecuado crecimiento fetal se debe a múltiples factores tanto maternos, obstétricos como del propio feto. Se ha descrito la relación del tabaco con el crecimiento intraútero retardado,¹⁰ sin embargo en el último embarazo, la gestante había conseguido disminuir el número de cigarrillos fumados al día. Por tanto debemos pensar que este enlentecimiento del crecimiento fetal es debido a la propia trombofilia.

En general, en todas las trombofilias, tanto hereditarias como adquiridas se ha descrito el creci-

miento intrauterino retardado como una de sus complicaciones, aunque es un tema controvertido.^{1,2,5} En una de las series sobre embarazo y déficit de antitrombina más amplia,³ la incidencia de crecimiento intraútero retardado es de 27,7%, mayor de lo esperado en la población general. En esta serie,³ esta complicación se asocia con frecuencia a otras, como son la muerte fetal y el desprendimiento de placenta.

Explicar por qué algunos casos de trombofilias pueden asociarse a crecimiento intraútero retardado, es difícil. Habría que pensar en el efecto de estas enfermedades en los lechos vasculares tanto maternos, como uterinos y en la placentación,^{1,2,3,5} siendo el enlentecimiento del crecimiento fetal una consecuencia del efecto de las trombofilias en el lecho vascular uterino y placentario, ocasionando una disminución del flujo (reflejado en los estudios eco-Doppler), que en los casos más graves puede terminar en la muerte fetal.

Salvo esta complicación de enlentecimiento del crecimiento fetal, no hemos tenido ninguna de las otras complicaciones relacionadas con la deficiencia de antitrombina III en el embarazo.³⁻⁵

En nuestra Unidad todas las gestantes que presentan trombofilias hereditarias o adquiridas y evolucionan con normalidad son controladas mensualmente hasta la SG 28-30, posteriormente de modo quincenal hasta las SG 36 y, a partir de ese momento, semanalmente hasta el parto. En caso de presentación de alguna complicación, estos controles se realizan de modo más estricto y según patología asociada y su evolución.

El seguimiento del embarazo en casos de sospecha de restricción del crecimiento fetal se ha realizado según las recomendaciones de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología y las últimas aportaciones científicas a este tema⁶ con seguimiento semanal-quincenal ante un diagnóstico de PEG para valorar la evolución intrauterina del

estudio Doppler uterino y feto-placentario, con indicación de terminación del embarazo en SG 37 si aparecen algunas de las siguientes alteraciones: peso fetal estimado (PFE) $p < 3$, índice cerebro placentario $< p 5$, IP de AU $> p 95$, IP de ACM $< p 5$, IP de AU > 95 . Por ello, en el primer embarazo controlado en nuestra Unidad, se esperó a su inicio espontáneo, pero en la última gestación al llegar a SG 37 con PFE $\leq p 3$ y comenzando con alteraciones en el estudio Doppler feto-placentario, se decidió finalización de la gestación, con buen resultado perinatal y materno.

Podemos concluir, que de acuerdo con la literatura publicada, aunque faltan estudios randomizados, la profilaxis con HBPM es la piedra angular del tratamiento en las gestantes con esta trombofilia para mejorar los resultados maternos y perinatales, junto con un control obstétrico adecuado, incluyendo en cada consulta una anamnesis detallada de la aparición de nuevos factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, especialmente valorando la tensión arterial, la ganancia de peso, la anemia, la intervención para la disminución del hábito tabáquico y recomendando el ejercicio diario, han evitado la aparición de eventos tromboembólicos en la gestante, tanto durante el embarazo como en el puerperio. Por otra parte, el control del crecimiento fetal y el estudio Doppler nos han permitido asegurar el bienestar fetal no adelantando el parto de un modo yatrógeno y permitiendo llegar a término.

Agradecimientos

A la paciente protagonista de este artículo por su gran apoyo e interés en la difusión del manejo de sus embarazos para que sean conocidos por la comunidad científica con el fin de ayudar a mejorar la salud reproductiva de las mujeres con esta patología y la de sus hijos.

Referencias

1. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1205: 106-17.
2. Robertson I, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systemic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
3. Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, Arellano-Rodrigo E, Cabero L. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 47-51.
4. Dogan OO, Simsek Y, Celen S, Danisman N. Frequency of hereditary thrombophilia, anticoagulant activity, and homocysteine levels in patients with hemolysis, elevated liver functions and low thrombocyte count (HELLP) syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37: 527-33.
5. Pabinger R, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (8): 1603-10.
6. Figueras F, Gratacós E. Update of the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36 (2): 86-98.

7. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels; a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinatal Med.* 1990; 18: 165-72.
8. González NL, González E, García JA, Cabrera F, Padrón E, Domenech E. Construcción de un modelo de cálculo y registro del percentil de peso neonatal. *An Pediatr.* 2014; 80 (2): 81-8.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and Management of Venous Thromboembolism. A National Clinical Guideline; 2010.
10. Ribot B, Isern R, Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Arijá V. Effects of tobacco habit, second-hand smoking and smoking cessation during pregnancy on newborn's health. *Med Clin.* 2014; 143 (2): 57-63.

Recebido em 08 de julho de 2015

Versão final apresentada em 17 de setembro de 2015

Aprovado em 02 de outubro de 2015