DIMEROS D: SU VALOR PREDICTIVO EN COMPLICACIONES GESTACIONALES EN MUJERES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Otero AM,[1] Lena AM[2] , De Lisa E[1], Attarian D[1], Pons E[3], Pou R[3], Motta N[1], Dominguez G[1], Pita D[1], De los Santos S[1]. Rev Médica de Maule 2011; 27 (1): 38-44

[1] Centro especializado en afecciones de Hemostasis y Trombosis CEAHT
[2] Hospital Central de las Fuerzas Armadas
[3] Facultad de Medicina de la República Oriental del Uruguay

Palabras clave:
Embarazo- Síndrome Antifosfolipídico.-Trombofilia- Heparina de bajo peso molecular- Test de ELISA para DDímeros.

Contacto
Dra Ana María Otero Bosque
Campbell 1515.
Montevideo- Uruguay

Resumen:

En un porcentaje no despreciable de mujeres embarazadas con síndrome antifosfolipídico tratadas de acuerdo a normas internacionales, con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y aspirina se observan complicaciones como la restricción del crecimiento fetal intrauterino, oligoamnios, prematuros de bajo peso y otras manifestaciones de insuficiencia placentaria, pudiendo llegar a la pérdida del embarazo, indicando que en estas pacientes el tratamiento no es efectivo. En este trabajo se propone el uso de un marcador de activación excesiva de la coagulación (D-Dimeros) que permite identificar pacientes con riesgo adicional de pérdida fetal y de esa manera modificar el tratamiento en forma precoz.

Luego de haber establecido en estudios previos los valores de D-Dímeros ELISA en la población de embarazadas normales y en la población de embarazadas con síndrome antifosfolipídico que evolucionaron favorablemente, se estudia un grupo de 32 embarazadas con aumento brusco de este marcador de un mes a otro. En las mismas se confirma a través de los estudios de ecografía y Doppler feto placentario un alto porcentaje de complicaciones gestacionales asociadas. El análisis de los resultados permite concluir que el D-Dímero ELISA es un predictor útil de complicaciones gestacionales en mujeres con síndrome antifosfolipídico.

Introducción -

Desde hace ya varios años es aceptado el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y/o aspirina a bajas dosis en mujeres con síndromes antifosfolipidicos del embarazo.[1] [2] Estos tratamientos han demostrado en numerosos estudios muy buenos resultados con un índice de recién nacidos vivos que varía entre 80-90%. Si bien estos resultados son muy buenos, entre un 10 a un

20 % de las mujeres no logra tener un hijo vivo, aun con el tratamiento considerado actualmente como el mejor. [3 4 5 6 7] Por otro lado en estas pacientes existe un índice de prematuros, bajo peso al nacer y preeclamsia mayor que en un embarazo normal. [8 9]

Desde los años 1990's , nuestro grupo trata con Enoxaparina 40 mg /d y aspirina a bajas dosis, a las pacientes con síndrome antifosfolipídico del embarazo. Nuestra experiencia y trabajo pionero en el tema fue reconocido y honrado con un premio de la Academia Nacional de Medicina del Uruguay en 1996 mucho antes que las normas internacionales confirmaran nuestro algoritmo de tratamiento. Nuestro primer trabajo incluyó 78 pacientes con anticuerpos antifosfolipídico y pérdida recurrente de embarazo en las cuales obtuvimos un 85% de recién nacidos vivos. Esas pacientes fueron controladas con la detección de títulos de Anti-Xa, los que tratábamos de mantener en 0.3-0.5 unidades internacionales por ml de plasma. Luego, nuestra experiencia nos indicó que el monitoreo del nivel de Anti-Xa no era suficiente para detectar complicaciones, sino que simplemente nos daba datos sobre el nivel de heparinemia de la paciente. Observamos también que, frecuentemente pacientes que estaban con los niveles de Anti Xa mencionados anteriormente, presentaban complicaciones graves que, en ocasiones terminaban con la pérdida del embarazo, el aborto o la muerte fetal intrauterina. Comprendimos entonces que era necesario tener una información sobre el estado de la coagulación de la paciente y optamos por monitorear la activación de la coagulación con la determinación d D-Dimeros por ELISA. Postulamos que los D-Dímeros como marcadores indirectos de una activación excesiva de la coagulación nos permitirían detectar complicaciones del embarazo en forma precoz y proceder así al aumento de la dosis de HBPM. Desde hace 10 años nuestro grupo de trabajo ha abandonado la realización de Anti Xa en el seguimiento de estas pacientes con síndromes antifosfolipídicos del embarazo tratadas con HBPM por considerar que el nivel de heparinemia no predice ni complicaciones ni hemorragias a las dosis que usamos en estas pacientes. Desde entonces controlamos a nuestras pacientes con D-Dímeros ELISA en forma mensual y así es que hemos ido acumulando una experiencia sólida en el valor de este marcador de activación de la coagulación. También hemos demostrado que los D-Dímeros ELISA aumentan en forma progresiva en el embarazo normal llegando a un máximo en el parto con un descenso progresivo en el puerperio. [9] Estas observaciones también son válidas en embarazadas con síndrome antifosfolipídico tratadas con HBPM y aspirina a bajas dosis y que evolucionaron sin complicaciones. [10]

Si bien existen estudios donde se define que los D-Dímeros son muy sensibles pero poco específicos en la enfermedad tromboembolica venosa [11], no existen estudios previos sobre la sensibilidad y especificidad de esta técnica en detectar complicaciones del embarazo en mujeres con síndrome antifosfolipídico bajo tratamiento con HBPM.

El objetivo de este estudio fue demostrar si los D -Dímeros por ELISA son marcadores útiles, de la aparición de complicaciones gestacionales en mujeres con síndrome antifosfolipídico del embarazo, tratadas con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con o sin aspirina a bajas dosis (AAS).

Metodología

El diagnóstico de síndromes antifosfolipídicos del embarazo se hizo de acuerdo a los criterios de clasificacion de Sapporo modificados [12] que indica que para confirmar al sindrome antifosfolipidico, el paciente debe tener por lo menos un criterio clínico asociado a por lo menos uno de los criterios de laboratorio. El inhibidor lúpico se determinó de acuerdo a las pautas del *Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH.*[13,14] Los anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína I se determinaron por ELISA usando un kit comercial Diasorin.[R] (Italia). Se calculó el percentil 99 y se estableció el valor de corte para ACA IgG positivo mayor de 15 GPL/ml, ACA IgM positivo mayor de 20 MPL/ml. Antibeta2gp1 IgG positivo mayor de 14 U/ml Antibeta2gp1 IgM positivo mayor de 17 U/ml.

Los D-Dímeros se determinaron por ELISA usando un reactivo comercial Asserachrom D-DI (Diagnostica Stago, Francia), El valor de corte del fabricante es < 400 ng/mL. Unidades FEU. Se consideró un aumento brusco de DDímeros, cuando el título aumento al menos al doble de un mes a otro basados en estudios anteriores.[10]

Población: 32 mujeres con síndrome antifosfolipídico del embarazo[12] que a pesar de ser tratadas con HBPM a dosis inicial de 1 mg/k peso y aspirina a bajas dosis (100mg/d), presentaron un aumento brusco de los D-Dímeros en su evolución. Estas pacientes fueron seleccionadas retrospectivamente de un total de 168 embarazadas con síndrome antifosfolipídico tratadas de igual forma de las cuales las 136 restantes evolucionaron sin aumento brusco de los D dímeros. Las pacientes fueron seguidas por obstetra y hematólogo en forma mensual. En todas se realizó control con ecografía ó ecoDoppler feto- placentario según la edad gestacional de la paciente, buscando alguna de las siguientes complicaciones: restricción del crecimiento intrauterino (RCIU, percentil menos de 5%), hipertensión de las arterias uterinas (HAU), signo de NOTCH en el Doppler, decolamiento placentario (DP), preeclampsia (PE), oligoamnios (OA), disminución progresiva del crecimiento fetal intrauterino (DCIU) sin llegar a RCIU, óbito fetal (OF).

También se buscó la presencia de otras causas de aumento brusco de los D Dímeros durante el embarazo como ser Infección urinaria (IU), hematomas en las zonas de punción o trombosis venosa en caso de sospecha clínica. El seguimiento del embarazo por parte del obstetra fue clínico y ecográfico.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los D-Dímeros ELISA en detectar complicaciones del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolipídico del embarazo bajo tratamiento con HBPM.

Resultados

Los D- Dímeros Elisa aumentan de manera progesiva en el embarazo normal[9]. Si bien esto era lógico de esperar, es muy importante determinar para cada población, laboratorio y reactivo empleado, cuáles son los valores esperables a medida que avanza el embarazo.

Dentro de las 32/168 mujeres que presentaron un aumento brusco de los D Dímeros de un mes a otro, en 28/32 se encontraron complicaciones del embarazo (Tabla 1). En dos se encontró una infección urinaria y en dos no se encontró ninguna causa que los explicara. De las 136 pacientes restantes si bien ninguna presentó aumento brusco del D Dímeros mensual determinados mensualmente, en 3 surgieron complicaciones del embarazo (RCIU, oligoamnios).

En la tabla 2 se observa los cálculos de sensibilidad (90%), especificidad (97%), valor predictivo positivo (88%), valor predictivo negativo (98%) y exactitud (96%)de D Dímeros como marcador de complicaciones confirmadas en el Eco/Doppler en embarazadas con síndrome antifosfolipídico del embarazo tratadas con HBPM.

Comentarios

Desde las primeras descripciones de los síndromes antifosfolipidicos a la actualidad existe una bibliografía quizás de la más rica científicamente, dedicada a entender e la etiopatogenia de los anticuerpos antifosfolipídicos, y sobre la mejor forma de llegar a un diagnóstico clínico, pero particularmente de laboratorio. [15 16 17 18]

Si bien mucho se ha avanzado aún se trata las pautas de laboratorio siguen siendo un tema polémico y sometidas a revisiones periódicas. [19]

Del punto de vista clínico el uso de la heparina y la aspirina, particularmente en los síndromes antifosfolipídicos del embarazo, han demostrado una gran efectividad y ahora comprendemos mejor los mecanismos por los cuales actúa en la placenta. [20]

Pero no son tantos los trabajos dedicados al manejo evolutivo del embarazo en portadoras del síndrome antifosfolipídico bajo tratamiento con heparina y/o aspirina. El seguimiento clínico de estas pacientes nos ha demostrado que algunas requieren más heparina que otras para llegar a término su embarazo. Por ello si bien la mayoría de las pacientes evoluciona favorablemente, es importante la identificación precoz de complicaciones para lograr un número mayor de nacidos vivos a término y con buen peso y vitalidad al nacer. Desde las primeras publicaciones sobre síndromes antifosfolipídicos, las complicaciones gestacionales han formado parte del mismo. Particularmente la pérdida recurrente de embarazo fue un hecho que inicialmente se consideró necesario para hacer el diagnóstico. [21 22 23]

Actualmente las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico vinculado a complicaciones gestacionales han sido pautadas de manera más detallada de tal forma que muchas veces no existe el antecedente de aborto ni de pérdida recurrente.

En el 10 Congreso Internacional sobre anticuerpos antifosfolipidos, se estableció que el tratamiento debe ser heparina de bajo peso molecular y aspirina si bien la dosis y la frecuencia del tratamiento dependerá de condiciones diferentes que incluyen el peso y la historia clínica de la paciente. [24]

Este es el motivo por el cual consideramos importante disponer de parámetros biológicos que nos indiquen cual es el estado de la hemostasis de esas embarazadas con síndrome antifosfolipídico a los largo de todo el embarazo, a fin de modificar las dosis de HBPM de acuerdo a ello. En este trabajo queda demostrado que los D Dímeros Elisa pueden ser ese parámetro. En estudio previo establecimos los valores de los D Dímeros por ELISA en la población normal. [10]

Finalmente, en la población de mujeres con aumento brusco de D Dímeros ELISA, se evidencia el objetivo principal de este estudio.

De las 32 pacientes que presentaron una elevación brusca de los D Dímeros durante su embarazo, en 2 el ascenso de DD se asoció a infección urinaria, en 2 no se encontró ninguna causa que lo explicara y en 2 pacientes se constató óbito fetal. En todas las restantes, se confirmó la presencia de signos en la ecografía común y en el Doppler, de insuficiencia placentaria que llevó a un aumento de la dosis de HBPM.

La asociación entre la elevación brusca de los D-Dímeros ELISA tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar complicaciones del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolipídico tratadas con HBPM, con un alto valor predictivo positivo y negativo. Esto permite tomar medidas de aumento de la dosis de HBPM a fin de mejorar la vitalidad placentaria, estabilizando o haciendo retroceder las complicaciones en un muy alto porcentaje de pacientes que logran un recién nacido vivo al permitir continuar el embarazo.
El D-Dímero por ELISA resultó ser en nuestra población, un marcador de complicaciones en mujeres con síndrome antifosfolipídico del embarazo, tratadas con HBPM y aspirina, de alta sensibilidad y especificidad, alto valor predictivo positivo y negativo. No sabemos si estos resultados de aplican a otras etnias.
Estas conclusiones no deben extrapolarse para otras metodologías de determinación de D-Dímeros sin realizar los estudios que demuestren su utilidad en la población de embarazadas con trombofilia.

Bibliografía

1. GRIS JC, MERCIER C, QUERE I, LAVIGNE-LISSALDE E, COCHERY-NOUVELLON M, HOFFET et al. ¨*Low-molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder*.¨ Blood 2004; 103(10): 3695-9.

2. ALARCON-SEGOVIA D, BOFFA MC, BRANCH W, CERVERA R, GHARAVI A, KHAMASHTA M, et al. ¨*Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report* ¨. Lupus 2003; 12 (7): 499-503.

3. RAI RS, COHEN H, CLIFFORD K, REGAN L. ´*High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies*´. Hum Reprod 1995; 10: 3301- 4.

4. KUTTEH WH. ¨*Antiphospholipid antibody-as sociated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low- dose aspirin alone*¨. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:1584-9.

5. OTERO AM, POU FERRARI R, PONS E, STORCH E, ALONSO J , et al.. ¨ *Enoxaparina y aspirina a bajas dosis en el tratamiento de los síndromes antifosfolipídicos del embarazo. Seguridad y utilidad* ¨. Arch Med Inter 2005; 27(2-3): 41-45

6. DERKSEN R, DE GROOT P, NIEUWENHUIS HK, CHRISTIAENS C. ¨ *How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy¨ A*nn Rheum Dis. 2001, 60(1): 1–3.

7. BRANCH DW, SILVER RM, BLACKWELL JL, READING JC, SCOTT JR. *¨Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience ¨.* Obstet Gynecol. 1992 Oct; 80(4):614–620

8. BRANCH DW, SILVER RM, PORTER TF. ¨*Obstetric antiphospholipid syndrome: current shoud guide our way¨.* Lupus 2010 (19) 4: 446-452

9. OTERO AM, LENA AM, ATARIAN D, MOTA N, DOMINGUEZ G, DE LOS SANTOS S, PITA D. *¨Dímers Referente values in pregnant normal wome n throug ELISA methodology¨.* Lupus 2010; (19) 4: 540.

10. OTERO AM, LENS D, PONS E, POU FERRARI R, ATTARIAN D, MOTTA N. *¨D-Dímeros ELISA en el control biológico de los tratamientos con heparina de bajo peso molecular del embarazo¨.* Rev Med Uruguay 2006; 22: 52-58.

11. KELLY J, RUDD A, LEWIS RG, HUNT BJ. ¨ *Plasma D-Dimers in the diagnosis of venous thromboembolism ¨.* Arch Intern Med 2002; 162:747-56.

12. MIYAKIS Y, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DWY at al. ¨ *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) ¨*. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006: 4: 295–306
13. BRANDT JT, TRIPLETT DA, ALVING B, SCHARRER I. ¨*Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH¨.* Thromb Haemost. 1995, 74; (4):1185-90.
14. GREAVES M. *¨Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standarization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standarization Committee Communications:on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the*

Scientific and Standarization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis¨. Thromb Haemost 2002, 87(1): 163-4

15. PIERANGELI SS, GIRARDI G, VEGA-OSTERTAG M, LIU X, ESPINOLA RG, SALMON J. *¨Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody–mediated thrombophilia¨.* Arthritis & Rheumatism ,2005(52); 2120- 2124

16. SALMON J, GIRARDI G. *¨ Antiphoospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation¨* J of Reproductive Immunology 2008, (77): 51-56.

17. GALLI M, LUCIANI D, BERTOLINI G, BARBUI T. *¨Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature¨.* Blood 2003, 101: 1827-1830.

18. *¨Criteria' aPL tests: Report of a Task Force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, Texas¨.* Lupus 2010, 20: 182-190

19. PIERANGELI SS, HARRIS E, NIGEL E. *¨Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome ¨.Clínica chimica acta 2005, 307;1:17-33.*

20. GIRARDI G*. ¨Heparin treatment in pregnancy loss: potential therapeutic benefits bejond anticoagulation¨.* Journal of Reproductive Immunology 2005, 66: 45–51

21. SOULIER JP, BOFFA MC. ¨*Avortements á repetition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine*¨. Nouv Presse Med 1980; 9: 859-864.

22. HUGHES GRV. ¨*The anticardiolipin syndrome*¨. Clin Exp Rheumatol 1985; 3: 285.

23. HARRIS EN. ¨*Syndrome of the black swan*¨. Br J Rheumatol 1987; 26: 324-326

24. ZANDMAN-GODDARD G, BLANK M, SHERER Y, EHRENFELD M, CHAPMAN J, H. ORBACH et al. *10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies—summary¨.* Autoimmun Rev. 2003;(2):79-85.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro sincero reconocimiento a la Dra. Silvia Pierangeli por su gran apoyo a nuestro equipo, por su generosidad científica y docente, así como por su calidad humana.

Tabla 1

Evolución de los D-Dímeros ELISA en 32 pacientes con ascenso brusco de

D-Dímeros ELISA seleccionadas de una población de 168.

N	EDAD	SEM 10	SEM 14	SEM 18	SEM 22	SEM 26	SEM 30	SEM 34	SEM 36	SEM PARTO	CESÁREA	PARTO VAGINAL	COMPLICACIÓNES
1	34	320	780	1000	3000*	1500	1800	4000		SEM 35	SI		RCIU
2	32	380	900	1200	1700	2000	5000*			SEM 35	SI		OLIGOAMNIOS
3	28	400	680	2000*	1200	1500	1800	2010	3000	SEM 37		SI	RCIU
4	34	600	1700	800	1500*	1700	2100	2600	3000	SEM 39		SI	NC
5	40	210	540	700	2200*	1000	1200	1800	1900	SEM 39		SI	HIPERT ART UT, SIGNO DE NOTCH
6	39	800	2400*	1800	1200	1400	1870	1900	2020	SEM 40		SI	DECOL. PLACENT.
7	33	450	730	1500	1700	3200*	1600	1800	2100	SEM 37	SI		RCIU
8	32	520	800	950	1200	1800	3000*	1880	2500	SEM 39	SI		HIPERT ART UTER SIGNO DE NOTCH
9	29	410	900	1200	1600	1500	1900	3900*	4000	SEM 36	SI		PRE.ECLAMPSIA
10	42	330	1000*	600	900	950	1200	1600	2100	SEM 39		SI	DECOL. PLACENT
11	35	280	480	1200*	1200	1300	1500	1800	1600	SEM 40		SI	INFECCION URINA
12	34	490	610	710	880	900	1250	2900*	3950	SEM 38	SI		HIPERT ART UTER
13	31	270	390	440	800	2200	2000	2700*	3500	SEM 40		Si	NC
14	40	480	590	710	100'	1300	3000*	1500	2000	SEM 40	SI		RCIU
15	42	1500*	600	900	1000	1570	2000	2200	2600	SEM 39	SI		DECOL. PLACENT
16	36	600	900	1600	3500*	OBITO							OBITO
17	27	12OO*	600	900	1200	1600	2000	2800	2900	SEM 38		SI	DECOL. PLACENT.
18	38	340	500	900	1010	3800*	2000	1600	2000	SEM 37	SI		RCIU
19	36	430	600	2000*	1400	1600	1800	1900	2400	SEM 37		SI	OLIGOAMOS
20	30	240	700	870	2000*	1000	1240	1700	2300	SEM 38	SI		RCIU, BPN
21	43	700	1200	3000*	OBITO								OBITO
22	42	400	1000	1500	1000	3200*	1300	1400	1800	SEM 40		SI	HIPERT ART. UTER SIGNO DE NOTCH
23	33	310	1800*	900	1200	2800	2400	2600	3000	SEM 36	SI		DECOL. PLACENT.
24	28	600	790	900	1900*	900	1300	1600	1800	SEM 40		SI	INFECCIÓN URINA
25	41	490	810	840	2010*	1500	1600	2000		SEM 36	SI		RCIU
26	35	300	350	520	1400*	900	1200	1350	1700	SEM 39	SI		RCIU
27	27	202	690	1550*	800	1100	1200	1520	1600	SEM 40		SI	DECOL. PLACENT.
27	31	440	520	690	1300	2500*	1410	1650	1900	SE M 38		Si	HIPERT. ART. UTEI SIGNO DE NOTCH
29	40	210	1290*	520	820	1500	1730	1900	2100	SEM 39		SI	DECOL. PLACENT.
30	27	510	720	800	910	1300	2600	2300	2000	35	SI		RCIU SIGNO DE NOTCH
31	37	180	250	630	800	920	2500*	2000		35	SI		OLIGOAMNIOS RCIU
32	32	340	560	830	880	1900*	1500	1600	2000	38	SI		RCIU HIPÉRT. ART. UTEI SIGNO DE NOTCH

* **Aumento inmediato de la dosis de HBPM.**

- **NC no se encontró causa del aumento brusco de D Dímeros.**
- **BPN: bajo peso al nacer**

Tabla 2

	ECO/DOPPLER PATOLÓGICO	ECO/DOPPLER NORMAL	
DDímero AUMENTO INESPERADO	28	4	32
DDímero AUMENTO ESPERABLE	3	133	136
	31	137	168

Sensibilidad=28/31= 90%

Especificidad=133/137=97%

Exactitud= 161/168= 96%

Valor predictivo positivo=28/32=88%

Valor predictivo negativo= 133/136=98%

Indice Youden=(Sensibilidad+ Especificidad)-1= 0.87