

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

Síndrome de ovario poliquístico y trombofilias.



Dra. Ana Inés Prado.
Internista y Hematóloga.
Agosto de 2016.

5 DE AGOSTO 2016 – HOTEL SHERATON

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

DEFINICIONES.

SOPQ: Trastorno endocrino complejo.

- ❖ Incidencia: 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva.
- ❖ Características: Oligo o amenorrea, hiperandrogenismo, alteraciones niveles gonadotrofinas, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hirsutismo, acné, alopecia.
- ❖ Primera causa de infertilidad anovulatoria.
- ❖ Complicaciones obstétricas: PRE, RCIU, pretérminos, mayor índice de cesáreas, mayor incidencia de estados hipertensivos del embarazo.
- ❖ Recién nacidos: Bajo peso, macrosomía, pretérminos, mayor tasa de ingresos a UCI.
- ❖ Portadoras de factores de riesgo vascular desde adolescencia: obesidad, resistencia insulina, diabetes, asociación con trombofilias. Tratamientos hormonales.

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

SOPQ & PRE.

- ❖ Incidencia de SOPQ en las mujeres con PRE 10-82%.
- ❖ 70.7% de las mujeres con SOPQ con PRE tienen trombofilias, versus un 47,8% de las mujeres con PRE sin SOPQ.
- ❖ Mecanismos final común: Insuficiencia vascular placentaria.
- ❖ Causas??? Hipótesis:
- ❖ Factor V Leiden, asociado a Aumento Resistencia a Proteína C Activada.
- ❖ Déficit de Proteínas C y S.
- ❖ Hiperhomocisteinemia por doble mecanismo: Resistencia a la Insulina, mutaciones MTHFR.
- ❖ Hipofibrinólisis por mutación del PAI 1.

5 DE AGOSTO 2016 – HOTEL SHERATON

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

¿Cómo actúan los diferentes factores?

Factor V Leiden:

- ❖ El Factor V normal tiene una doble función: **procoagulante** al acelerar la conversión de protrombina en trombina y luego como **anticoagulante** al limitar junto a la proteína C activada la actividad del FVIIIa.
- ❖ El **Factor V de Leiden** mantiene su función **procoagulante** pero pierde la función sobre el FVIIIa.
- ❖ Forma homocigota tiene una incidencia en europeos de 5 a 9%.
- ❖ Forma homocigota multiplica el riesgo de TV x 25 veces, la heterocigota x 5 a 10 veces.

ICHT
URUGUAY

5 DE AGOSTO 2016 - HOTEL SHERATON

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

¿Cómo actúan los diferentes factores?

Factor V Leiden:

- ❖ Baja incidencia de trombosis en el embarazo, se relacionaría con pérdidas en 2º y 3º trimestre.
- ❖ Discutida su asociación con preeclampsia, DPPNI y RCIU.

En SOPQ:

- ❖ En el estudio de Glueck y cols en SOPQ + PRE hallaron Factor V Leiden en 17% vs 2% en mujeres con PRE sin SOPQ, (Test de Fisher p [PF] = 0.016).
- ❖ En el estudio Kazeeroni y cols. Mayor prevalencia de Factor V de Leiden en grupo SOPQ + PRE comparado con el grupo sin SOPQ con PRE, ($p = 0,001$).

Glueck, CH y cols Pregnancy Loss, Polycystic Ovary Syndrome, Thrombophilia, Hypofibrinolysis, Enoxaparin, Metformin. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 10(4):323–334, 2004. ©2004 Westminister Publications, Inc., Glen Head, NY

Kazeerooni, T y cols. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study. Journal of the Chinese Medical Association 76 (2013) 282e288

MTHFR e Hiperhomocisteinemia.

- ❖ MTHFR es enzima participante en el metabolismo del ácido fólico.
- ❖ MTHFR heterocigota incidencia 22 a 44% en población europea y homocigota 10 a 16%.
- ❖ Varias mutaciones se relacionan con la hiperhomocisteinemia.
- ❖ La mutación MTHFR aumenta el riesgo de TV en los pacientes con hiperhomocisteinemia.
- ❖ La hiperhomocisteinemia también se observa en deficiencias de folato de otras causas y en la resistencia a la insulina.
- ❖ La hiperhomocisteinemia se relaciona con abortos.
- ❖ No se encontró asociación con preeclampsia, DPPNI, ni RCIU.

MTHFR e Hiperhomocisteinemia.

En SOPQ:

- ❖ En el estudio Kazeeroni y cols. En Hiperhomocisteinemia diferencia a favor del grupo con SOPQ + PRE frente al grupo sin SOPQ ($p = 0,036$)
- ❖ En el trabajo de Glueck: Las mujeres con SOPQ presentan un ODD-RATIO 1.2 veces mayor de portar la mutación del gen MTHFR, comparadas con las que no tienen SOPQ.



Kazerooni, T y cols. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study. *Journal of the Chinese Medical Association* 76 (2013) 282e288

5 Glueck CJ y cols. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. *Metabolism* 2003; 52:1627-1632

Déficit Proteína S.

- ❖ La Proteína S es un factor vitamina K dependiente.
- ❖ Su fracción libre es un cofactor de la Proteína C en la inactivación de los FVa y FVIIIa.
- ❖ Baja incidencia en la población general.
- ❖ Asociación con pérdidas de embarazo > 22 semanas.
- ❖ Asociación con preeclampsia-eclampsia y RCIU.

En SOPQ:

- ❖ Moini y cols: Tendencia a mayor prevalencia de déficit de Proteína S en el grupo con SOPQ en comparación con el grupo de control (23,9% frente a 13%, $p = 0,05$).

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DÉFICIT DE PROTEÍNA C Y EMBARAZO

- ❖ La Proteína C es un anticoagulante, vitamina K dependiente que es activado por la trombina generando la proteína C activada (APC).
- ❖ APC es responsable de la degradación del Factor Va y el Factor VIIIa.
- ❖ El déficit de PC aumenta entre 2–8% el riesgo de TV durante el embarazo y entre un 10–20% en el puerperio.
- ❖ Su baja incidencia limita los estudios.
- ❖ Estaría relacionada con pérdidas de embarazo.
- ❖ Mayor evidencia de asociación con preeclampsia y eclampsia.

En SOPQ:

- ❖ Moini y cols hallaron Déficit de Proteína C en el grupo SOPQ 21,7% vs. 10,9%, $p = 0,04$ en las mujeres sin SOPQ. Plantean necesidad de mas estudios.

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

PAI 1.

- ❖ El Inhibidor del Activador del Plasminógeno -1 (PAI-1) es un inhibidor del activador tisular del plasminógeno y de la urokinasa e inhibe la fibrinólisis.
- ❖ Hay 2 polimorfismos principales: 4G/5G sin actividad protrombótica y el 4G/4G con actividad protrombótica.
- ❖ El polimorfismo 4G/4G, proteína PAI Fx 1 se asocia a pérdidas de embarazo en 2º y 3º trimestre.
- ❖ No se asociaría a EHE, resultados controvertidos en RCIU.
- ❖ El PAI-Fx se eleva en paralelo a la elevación de la Insulina y desciende junto con la Insulina por acción de la Metformina.

5 DE AGOSTO 2016 – HOTEL SHERATON

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

PAI 1.

En SOPQ:

- ❖ En el estudio Kazeeroni y cols. Encontraron diferencia entre grupo SOPQ + PRE y sin SOPQ con PRE en PAI-Fx $p = 0,008$
- ❖ En el estudio de Glueck y cols para la mutación 4G/4G del PAI-1, encontraron 46% en SOPQ + PRE vs. 24% en PRE sin SOPQ. Chi-cuadrado 4,63, $p = 0.031$.
- ❖ En el trabajo de Tsanadis señalan: El SOPQ se asocia con elevación del PAI-1 inducida por Insulina.



Kazerooni, T y cols. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study. Journal of the Chinese Medical Association 76 (2013) 282e288

Glueck CJ y cols. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. Metabolism 2003; 52:1627-1632

Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Sotiriadis A, Tatsoni A, Eleftheriou A, Lolis D. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. Hum Reprod 2002;17:314-319

5 DE AGOSTO 2016 - HOTEL SHERATON

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

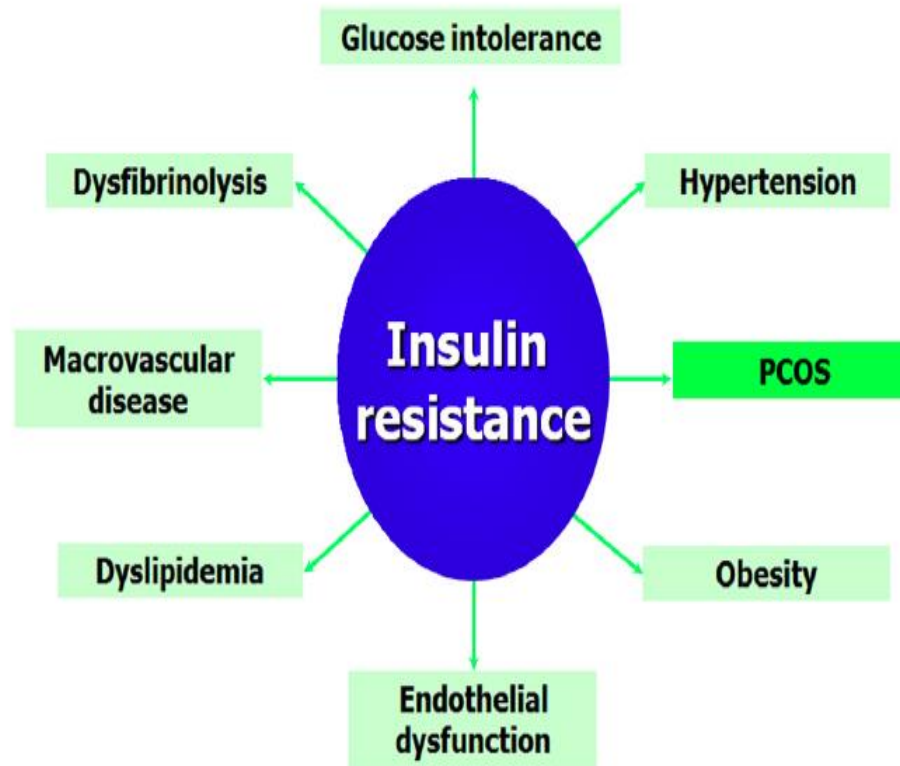


Fig. 6 Insulin resistance is the link between PCOS and metabolic syndrome

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

- ❖ SOPQ patología frecuente.
- ❖ Compromiso endocrino metabólico extenso.
- ❖ Perspectivas reproductivas comprometidas.
- ❖ El abordaje temprano del Síndrome con control hiperinsulinemia e hiperhomocisteinemia mejoraría calidad ovocitaria.
- ❖ Controversias en el estudio de las pacientes en búsqueda de trombofilia.



5 DE AGOSTO 2016 – HOTEL SHERATON

XIII SIMPOSIO URUGUAYO - VII DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

Muchas gracias.



5 DE AGOSTO 2016 – HOTEL SHERATON