

XVI SIMPOSIO URUGUAYO X DEL MERCOSUR DE TROMBOFILIA Y EMBARAZO

Dra Florencia Laluz
Hematóloga
Paysandú

30 agosto de 2019

HISTORIA CLÍNICA

31 años, Telefonista, vive en la ciudad de Paysandú

AF: Abuelo paterno con AP de ETEV. Fallecido

AP: TVP femoral superficial izq a los 18 años bajo ACO. Estudios trombofilia (bajo enoxaparina sódica) destacándose la presencia de déficit de AT(43%). FV, 20210°, PS, PC, SAF negativos.

AGO: 1 AE 6 sem a los 17 años

AEA: 2018 cursando embarazo 28 semanas bajo profilaxis con enoxaparina sódica 60 mg día (tratamiento irregular), comienza con edema rubor y calor local a nivel de MID.

HISTORIA CLÍNICA

Eco Doppler venoso MMII: confirma TVP extensa de vena femoral común, superficial y prof, poplítea y tronco tibioperoneo derecho.

Se comienza tratamiento a dosis terapéuticas con enoxaparina sódica

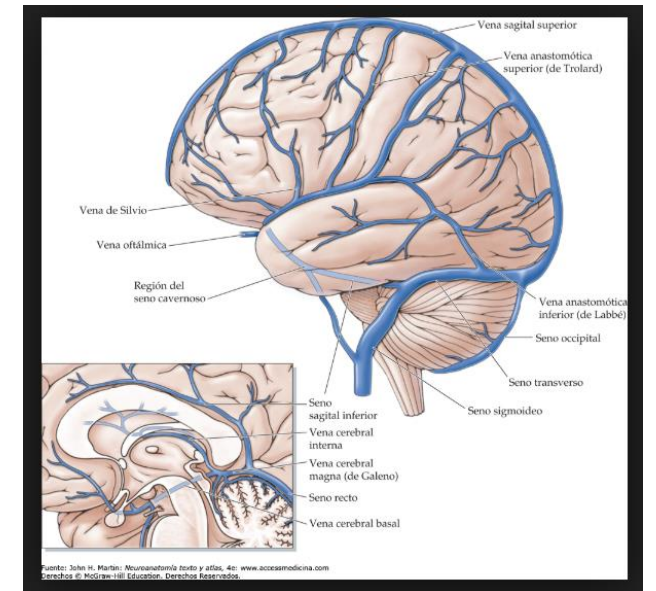
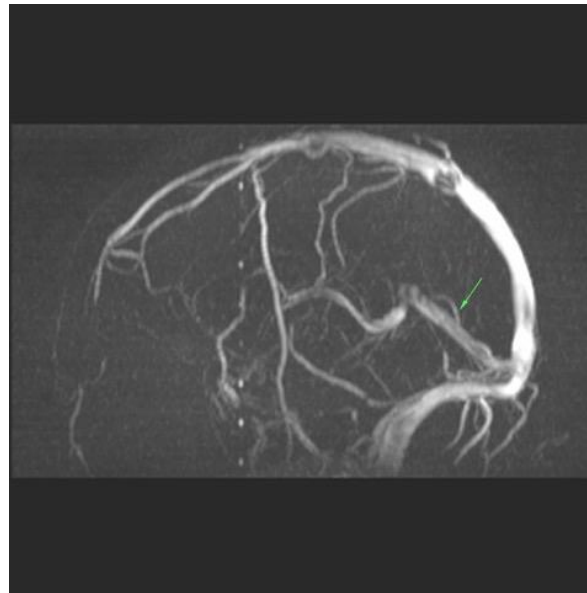
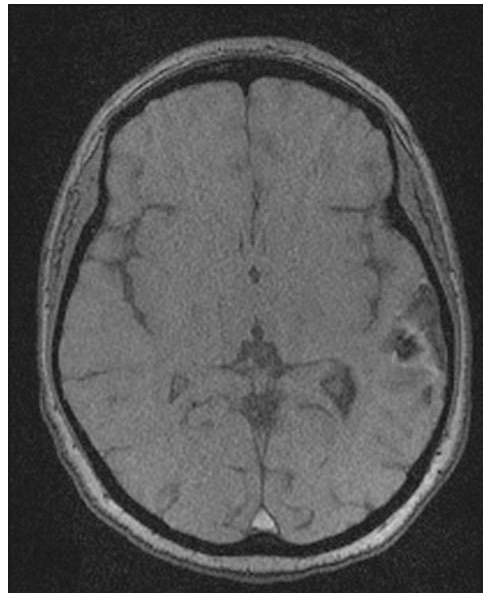
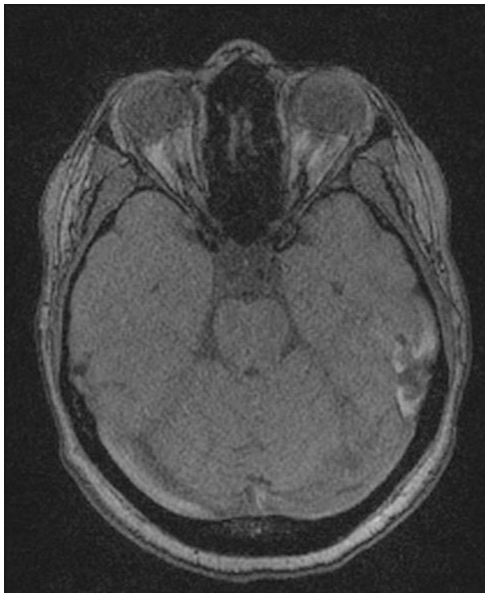
90 mg s/c c/12 hs

PV a las 38 sem c/inducción RN: sexo M 2730 gr, APGAR 9-10/10.

Cursando 40 días del puerperio comienza con cefaleas holocraneanas y vómitos. En la evolución agrega movimientos tónico clónicos generalizados y pérdida de control de esfínteres seguido de sopor post crítico, objetivado por el esposo. Ingresa a emergencia y se procede a IOT con sedación.

PARACLÍNICA

RM cráneo: Infarto hemorrágico temporal izq con efecto de masa local. Trombosis venosa de seno transverso, sigmoideo izq y vena de Labbé izq



- Eco Doppler de MID: mantiene TVP con iguales características

EVOLUCIÓN CTI

Luego de extubación:

Afasia mixta. Dificultad para cumplir órdenes complejas y denominar objetos.
Lectoescritura sin alteraciones. Hemianopsia homónima derecha. Sin déficit de fuerza o de la sensibilidad.

Se instala anticoagulación a las 72 hs, con buena evolución.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Actualmente control irregular. INR en rango

Se rehabilita del trastorno del lenguaje a los 6 meses del evento.

Sin secuelas neurológicas pero con licencia médica por Depresión mayor.

RM cráneo control: trombosis parcial en localizaciones descritas. Lesión secuelar temporal izq.

En tratamiento con Levetiracetam 500 mg cada 12hs y en ACO con warfarina.

Dosificación AT sin tto ACO: 48%. Se confirma déficit de AT

RESUMEN HC

31 años

AGO: 1AE 6 sem

AP TVP bajo ACO. Déficit de AT (bajo tratamiento con HBPM)

TVP 28 semanas gestación bajo enoxaparina sódica 60 mg día

TVC-Infarto hemorrágico temporal izq puerperio.

Se confirma déficit de AT

Anticoagulación indefinida con warfarina sin secuelas neurológicas

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEVE) EN EL EMBARAZO

Riesgo ETEV esta aumentado durante el embarazo debido a cambios fisiológicos en los factores de la coagulación, compresión de vena ilíaca izq por la arteria ilíaca derecha, estasis venosa por compresión uterina. RA: 0.1 %

FR adicionales: cirugía reciente, edad >35 años, obesidad, inmovilización, trombofilias y AP o AF 1er G de ETEV.

Las TH aumentan el riesgo TVP en la embarazada y probablemente también en la circulación feto-placentaria.

PREVALENCIA Y RIESGO ETEV VS TROMBOFILIA

Prevalence and thrombosis risk for selected thrombophilias

Thrombophilia	Prevalence	Relative (absolute annualized) risk of initial VTE*	Relative risk of recurrent VTE	Relative (absolute annualized) risk of initial VTE, OCP users* ¶	Relative (absolute annualized) risk of initial VTE, HRT users* ¶ Δ	Relative (absolute) risk of initial VTE, pregnancy*
FVL heterozygous	2-7%	3.48-5.51 (0.05-0.2%)	1.1-1.8	2.47-15.04 (0.1-0.6%)	1.4-13.16 (1.6-5.97%)	8.3 (0.8-4.6%)
FVL homozygous	0.06-0.25%	6.79-19.29 (0.8%)	1.8	Uncertain	Uncertain	34.4 (1.4-25.8%)
PGM heterozygous	1-2%	2.25-3.48 (0.13%)	0.7-2.3	3.60-8.63	(2.85%)	6.8 (0.3-5.6%)
PGM homozygous	Rare	2.19-20.72	Uncertain	Uncertain	Uncertain	26 (0.2-78.3%)
Compound FVL and PGM heterozygosity	0.1%	1.13-5.04 (0.42%)	2.7	3.79-76.47 (0.17%)	Uncertain	(4%)
PC deficiency	0.2-0.5%	10 (0.4-2.3%)	1.8	1.7-23.9 (1.7-7.1%)	(2.96%)	4.8 (0.4-8.9%)
PS deficiency	0.1-0.7%	9.6 (0.7-3.2%)	1.0	1.4-17.1 (1.3-2.4%)	(2.3%)	3.2 (0.2-14.7%)
AT deficiency	0.02%	10-30 (1.2-4.4%)	2.6	1.4-115.8 (2.5-5.1%)	(5.73%)	4.7 (0.08-15.8%)
APS	2%	7	1.5-6.8	0.3-3.1	(1.05-2.63%)	15.8

VTE: venous thromboembolism; OCP: oral contraceptive pill (containing estrogen); HRT: hormone replacement therapy (containing estrogen); FVL: factor V Leiden; PGM: prothrombin gene G20210A; PC: protein C; PS: protein S; AT: antithrombin; APS: antiphospholipid syndrome.

* Data are taken from several sources; therefore, absolute differences may differ from calculations based on prevalence and relative risk.^[1-13]

¶ Relative risks are compared with nonusers without thrombophilia.

Δ With the exception of heterozygous FVL, estimates are based on modeling rather than epidemiologic studies.

PROFILAXIS ETEV EN PACIENTE EMBARAZADA CON DIAGNÓSTICO DE TH

Approach to VTE prophylaxis in pregnant women with inherited thrombophilias

Clinical setting	Antepartum management	Postpartum management
Lower-risk thrombophilia* with personal history of previous VTE or Higher-risk thrombophilia [¶] without personal history of previous VTE	Anticoagulation therapy (intermediate dose)	Anticoagulation therapy (intermediate dose)
Lower-risk thrombophilia* without personal history of VTE	Surveillance for VTE without anticoagulation therapy. Anticoagulation may be warranted for individual patients with additional factors that place them at greater risk of thrombosis (eg, prolonged immobility, first degree relative with unprovoked VTE at age <50 years).	Anticoagulation therapy (prophylactic dose) for women who deliver by cesarean
Higher-risk thrombophilia [¶] with previous VTE on chronic anticoagulation	Anticoagulation therapy (therapeutic dose)	Anticoagulation therapy (therapeutic dose)

Postpartum anticoagulation can generally be started four to six hours after vaginal delivery or 6 to 12 hours after cesarean delivery, unless there is significant bleeding or risk for significant bleeding.

VTE: venous thromboembolism.

* Lower-risk thrombophilias include women who are heterozygotes for factor V Leiden (FVL) or prothrombin G20210A gene mutation (PGM) and women with deficiencies of protein C or protein S.

¶ Higher-risk thrombophilias include women with antithrombin (AT) deficiency, homozygotes for the FVL mutation, homozygotes for the PGM mutation, double heterozygotes for FVL and PGM.

HEPARINA EN EL EMBARAZO

Use of heparins during pregnancy

Heparin	Dose level	Dosage
LMW heparin	Prophylactic*	Enoxaparin 40 mg SC once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily
	Intermediate [¶]	Enoxaparin 40 mg SC once daily, increase as pregnancy progresses to 1 mg/kg once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily, increase as pregnancy progresses to 100 units/kg once daily
	Therapeutic	Enoxaparin 1 mg/kg SC every 12 hours
		Dalteparin 100 units/kg SC every 12 hours
Unfractionated heparin	Prophylactic	5000 units SC every 12 hours
	Intermediate [¶]	First trimester: 5000 to 7500 units SC every 12 hours
		Second trimester: 7500 to 10,000 units SC every 12 hours
		Third trimester: 10,000 units SC every 12 hours
	Therapeutic	Can be given as a continuous IV infusion or a SC dose every 12 hours. Titrated to keep the aPTT in the therapeutic range.

Doses apply to pregnant women receiving heparin for venous thromboembolism prophylaxis. Therapeutic dose level refers to doses used both for prophylaxis in individuals at especially high risk and for treatment of venous thromboembolism. This dosing table should **not** be used in women with prosthetic heart valves. Refer to the UpToDate topic on anticoagulant use in pregnancy for details of administration and monitoring. Refer to UpToDate topics on specific pregnant patient populations for other dosing recommendations (eg, prosthetic heart valve, atrial fibrillation, treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism).

LMW: low molecular weight; IV: intravenous; SC: subcutaneously; aPTT: activated partial thromboplastin time.

* Prophylactic dosing may require modifications for extremes of body weight; refer to the UpToDate table on LMW heparin dosing in obesity for details.

¶ Our "intermediate" dose level differs from that used in society guidelines (eg, ACCP, ACOG). Some clinicians prefer to use a different "intermediate" dose level such as enoxaparin 40 mg SC every 12 hours; however, this entails a significant increase in the number of injections over the course of the pregnancy.

HEPARINA EN EL EMBARAZO (ACOG Y ACCP)

Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy

Table 3. Dosing of anticoagulants

	Prophylactic dose	Intermediate dose	Therapeutic dose
UH	5000 U SC twice daily Obesity: 7500 U SC twice daily	10 000 U SC twice daily	IV: 80 U/kg bolus (max 5000 U) followed by 18 U/kg and adjusted according to local nomogram SC: 150 to 200 U/kg twice daily A lower dose should be considered in women weighing less than 50 kg ¹⁷⁵ Target aPTT 1.5 to 2.5 × baseline
Dalteparin	5000 U SC daily or twice daily > 20 weeks Obesity: 7500 U SC daily	100 U/kg SC daily or 5000 U SC twice daily	200 U/kg daily or 100 U/kg SC twice daily
Enoxaparin	40 mg SC daily or 30 mg SC twice daily Obesity: 60 mg SC daily	40 mg SC twice daily	1 mg/kg SC twice daily or 1.5 mg/kg SC daily
Nadroparin	2850 U SC daily	Not applicable	171 U/kg SC daily
Tinzaparin	4500 U SC daily Obesity: 75 U/kg daily	4500 U SC twice daily or 9000 U SC daily	175 U/kg SC daily
Danaparoid	750 U SC twice daily	Not applicable	2000 U SC twice daily

SC: subcutaneously

MECANISMOS STROKE EN PACIENTE EMBARAZADA

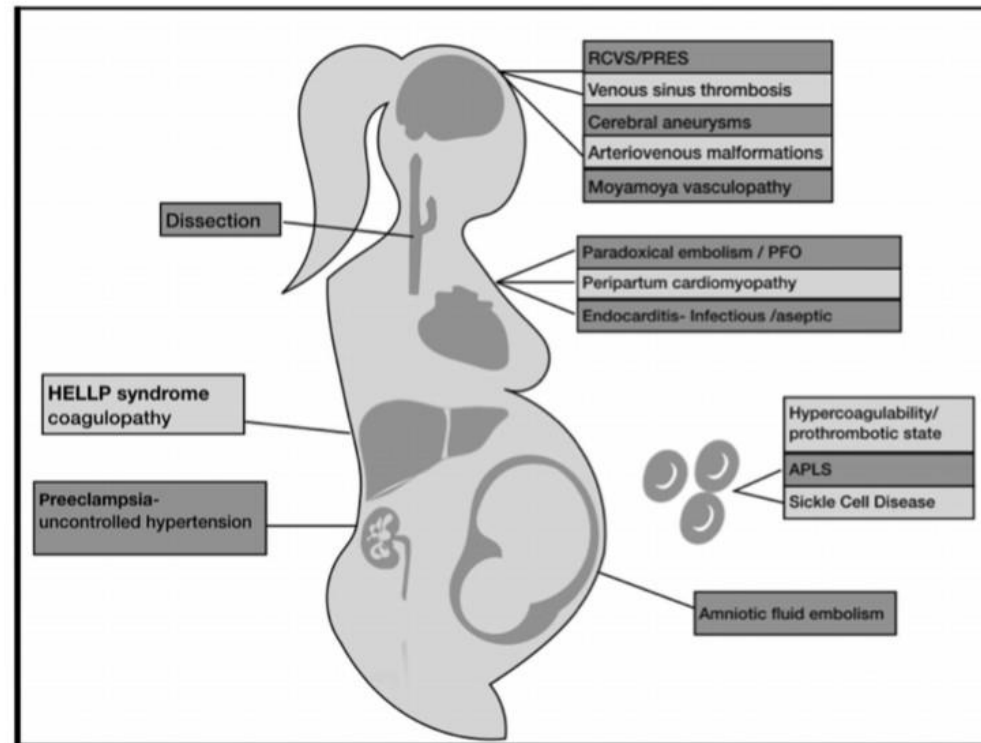


Fig. 1 Mechanisms of maternal ischemic and hemorrhagic stroke. Maternal strokes may occur through multiple pathophysiological mechanisms. Ischemic stroke mechanisms include cardioembolism (including paradoxical embolism), cervical artery dissection, RCVS, moyamoya stenooclusive vasculopathy, amniotic fluid embolism, and arterial or venous thrombosis due to prothrombotic states such as APLS or sickle cell disease. Hemorrhagic stroke mechanisms include

hypertensive hemorrhages due to preeclampsia, with or without HELLP-related coagulopathy; rupture of vascular lesions such as arteriovenous malformations, cerebral aneurysms, or moyamoya vessels; or hemorrhages related to venous sinus thrombosis. RCVS reversible cerebral vasoconstriction syndrome, APLS antiphospholipid syndrome, HELLP hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets

INCIDENCIA TVC Y STROKE HEMORRÁGICO

Poco frecuente. Incidencia anual 0.22 a 1.57/ 100,000 hab, pero en aumento.

Más frecuente en mujeres: 3/1 (embarazo, puerperio y anticonceptivos orales)

Más frecuente en pacientes jóvenes (en relación a stroke arterial). Mediana de edad: 34 años sexo femenino y 42 años en el sexo masculino (The International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT))

En la embarazada el stroke hemorrágico se relaciona en gran proporción de los casos a HTA y EHE

Bajo riesgo de recurrencia

TVC. STROKE HEMORRÁGICO

FR: estados protrombóticos, ACO, infecciones (sinusitis, otitis, boca o cuello), embarazo-puerperio, neoplasia, TEC.

Clínica: aguda-subaguda o crónica

Cefalea >90% ptes +/-: SHEC, convulsiones, síndrome focal deficitario

Manifestaciones 2rias a nivel del parénquima encefálico: edema, infarto venoso, infarto hemorrágico.

TVC. STROKE HEMORRÁGICO

Diagnóstico TVC: neuroimagen (RM cráneo + angio RM tiempo venoso) .Ausencia de flujo en tiempo venoso por RM cráneo.

TC Cráneo normal en hasta 30% de los casos

Descartar estados pro-trombóticos: Déficit AT, PS, PC, FV Leiden, 20210 A, LES, SAF

TVC. STROKE HEMORRÁGICO. TRATAMIENTO

Adultos diag + TVC sint. con o sin transformación hemorrágica: HBPM o No fraccionada a dosis anticoagulación. (1C)

Luego de fase aguda: ACO con warfarina con INR: 2-3 por 3 meses. (2C) o NOAC

Duración 6-12 meses en TVC no provocada.

Indefinida: TVC recurrente, Trombofilia alto riesgo o si asocia ETEV extracerebral luego de TVC

TVC. STROKE HEMORRÁGICO. TRATAMIENTO

Paciente embarazada con AP TVC: anticoagulación con HBPM durante todo el embarazo y continuar por 8 semanas post parto. (2C)

No utilizar anticonceptivos orales en pacientes con AP de TVC

DÉFICIT AT

Congénito o adquirido (heparina, insuf. Hepática)

Déficit congénito puede ser cuanti o cualitativo (actividad funcional disminuida con actividad inmunológica normal)

Factor anticoagulante natural. Inhibe F IIa (trombina), F Xa, IXa, entre otras serinproteasas

Su acción se ve potenciada por la presencia de heparina (fraccionada o no fraccionada). Esta ultima provoca un cambio conformacional en la molécula de AT que tiene como consecuencia un aumento en la exposición del sitio activo, aumentando su eficacia hasta 1 000 veces.

DÉFICIT AT

Consecuencias de su déficit: tendencia trombótica e insensibilidad o resistencia a la heparina.

El déficit de AT no se ve reflejado en estudios habituales de la crisis sanguínea (TT, TP, APTT)

1 a 7% en ptes con AP ETEV

Clínica muy variable: ETEV a temprana edad o ninguna manifestación. ETEV mas frecuente que trombosis arterial y sobretodo en MMII

Dosificación bajo heparina: disminuye los niveles de AT

Dosificación bajo warfarina, inhibidores de trombina o Xa: aumenta niveles de AT

Los hijos de pacientes portadores de dicho déficit tienen 50% de posibilidades de heredarlo.
(AD)

TRATAMIENTO DÉFICIT AT + ETEV (ACCP, ISTH)

- Anticoagulación indefinida (En relación al riesgo de recurrencia): pacientes AP ETEV que asocien FR: cáncer activo o metastásico, SAF o TH alto riesgo
- Warfarina o NOAC. No hay estudios específicos en déficit AT aún.
- Preferencia por warfarina: puede ser controlada con INR en caso de ETEV recurrente para conocer nivel de anticoagulación.
- Durante embarazo: HBPM a dosis terapéuticas controlando niveles anti Xa (0.8-1.2 UI/ml factor Anti Xa 4 hs post administración)
- Indicación de AT: Previo al parto mientras la HBPM esta discontinuada, durante el parto y post parto inmediato hasta reaudar con HBPM (Grado 2C)

Muchas gracias