

DOI: 10.26445/06.02.4

REVISIÓN

Pre-eclampsia y Trombofilia hereditaria

Pre-eclampsia and hereditary thrombophilia

Pré-eclâmpsia e trombofilia hereditária

Carolina De los Santos

ORCID: 0000-0002-2038-8757

Internista. Ex Asistente Clínica
Médica B. Hospital de Clínicas.
UdelaR.

Soledad Larraburu

ORCID: 0000-0002-8099-2577

Hematóloga. Cátedra de
Hematología. Hospital de Clínicas.
UdelaR.

Valentín González

ORCID: 0000-0002-0477-3794

Internista. Ex Asistente Clínica
Médica B. Hospital de Clínicas.
UdelaR.

Resumen: Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Se ha estimado que la pre-eclampsia complica del 2 al 8% de los embarazos a nivel mundial. Se han asociado múltiples factores de riesgo: antecedentes de pre-eclampsia, hipertensión arterial crónica, diabetes pre-gestacional, gestación múltiple, enfermedad renal crónica y algunas enfermedades autoinmunes (como el síndrome antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico). Se realiza una revisión sobre las medidas generales de prevención de la pre-eclampsia.

Palabras clave: pre-eclampsia, trombofilia hereditaria.

Abstract: Hypertensive disorders of pregnancy are one of the leading causes of maternal and perinatal mortality worldwide. Pre-eclampsia has been estimated to complicate 2-8% of pregnancies worldwide. Multiple risk factors have been associated: history of pre-eclampsia, chronic arterial hypertension, pre-gestational diabetes, multiple gestation, chronic kidney disease, and some autoimmune diseases (such as antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus). A review is carried out on the general measures of prevention of pre-eclampsia.

Key words: pre-eclampsia, hereditary thrombophilia

Resumo: Os distúrbios hipertensivos da gravidez são uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal em todo o mundo. Estima-se que a pré-eclâmpsia complique de 2 a 8% das gestações em todo o mundo. Múltiplos fatores de risco têm sido associados: história de pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, diabetes pré-gestacional, gestação múltipla, doença renal crônica e algumas doenças autoimunes (como síndrome antifosfolípide e lúpus eritematoso sistêmico). É realizada uma revisão das medidas gerais de prevenção da pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, trombofilia hereditária

Diagnóstico

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Se ha estimado que la pre-eclampsia (Pre-E) complica del 2 al 8% de los embarazos a nivel mundial ¹.

El diagnóstico de Pre-E debe realizarse en una paciente previamente normotensa con hipertensión (presión arterial sistólica \geq 140 mmHg o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg en al menos dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia) de nuevo inicio y proteinuria después de las 20 semanas de gestación ²⁻⁴. En ausencia de proteinuria, el diagnóstico aún puede realizarse si la hipertensión de inicio reciente se acompaña de signos o síntomas de severidad. Tabla 1

En pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica la aparición de proteinuria significativa luego de las 20 semanas de edad gestacional hace diagnóstico de Pre-E. En las pacientes con hipertensión arterial y proteinuria previa, el diagnóstico se basa en el aumento de las cifras tensionales, el aumento de la proteinuria preexistente y /o la presencia de elementos de severidad.

Presión arterial
Presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en dos ocasiones separadas de al menos 4 horas después de las 20 semanas de gestación en una mujer con presión arterial normal previa.
Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más.
Proteinuria
300 mg o más por recolección de orina en 24 horas.
Relación proteinuria / creatinuria de 0.3 o más.
Tira reactiva de orina con proteínas 2+ (si otros métodos cuantitativos no están disponibles)
En ausencia de proteinuria e hipertensión de nuevo inicio con cualquiera de los siguientes elementos de severidad
Plaquetopenia menor a 100.000/mm ³
Insuficiencia renal: Creatinina mayor a 1.1 mg/dl o una duplicación de su valor previo en ausencia de patología renal
Alteración de la función hepática: concentraciones de transaminasas al menos el doble de su valor normal
Edema pulmonar
Cefalea sin diagnóstico alternativo
Síntomas visuales

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Pre-eclampsia.

Se han asociado múltiples factores de riesgo, la magnitud del mismo depende de cada factor específico ^{5,6}. Antecedentes de Pre-E, hipertensión arterial crónica, diabetes pre-gestacional, la gestación múltiple, la enfermedad renal crónica y algunas enfermedades autoinmunes (como el síndrome antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico) conllevan el mayor riesgo relativo (RR) 2,7. Tabla 2.

Nivel de Riesgo	
Alto Riesgo	Antecedentes de pre-eclampsia
	Embarazo múltiple
	DM pre-gestacional
	Hipertensión arterial crónica
	Enfermedad renal crónica
	Enfermedad autoinmune (LES/SAF)
Moderado Riesgo	Nuliparidad
	IMC > 30
	Antecedentes familiares de Pre-E
	Edad \geq 35 años
	Técnicas de Fertilización in vitro
	Síndrome de Apneas-Hipopneas Obstructivas del Sueño (SAHOS)
Antecedentes de bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional, resultado adverso en gesta previa, intervalo intergenésico mayor a 10 años	
DM: Diabetes Mellitus, LES: Lupus eritematoso sistémico, SAF: Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidicos.	

Tabla 2: Factores de riesgo para Pre-eclampsia.

a) Trombofilia hereditaria

En las últimas 2 décadas, más de 75 estudios (incluyendo varios meta-análisis) han investigado la posible asociación entre trombofilia hereditaria (TH) y Pre-E. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios. Existe inconsistencia y factores de confusión en los trabajos publicados: diferencias raciales y genéticas, utilización de diferentes definiciones de Pre-E y de su severidad, estudios que incluyen pacientes con Pre-E moderada y severa en forma predominante, sesgo de publicación, entre otros.

Alfirevic et al. en 2002 publican una revisión sistemática de 18 estudios donde encuentran asociación con Factor V de Leiden heterocigoto (OR 1.6, IC 95% 1.2-2.1) y Factor II G20210A heterocigoto (OR 2.4 IC 95% 1.2 - 4.7) ⁸. No se encontró asociación con otras trombofilias hereditarias (deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina III) ⁸.

En el mismo sentido, Wu et al. en 2006 publican una revisión sistemática de 25 estudios y encuentran asociación con Factor V de Leiden heterocigoto (OR 2.19 IC 95% 1.56 - 3.51), Factor V Leiden homocigoto (OR 1.87, IC 95% 0.44 - 7.8, sin significancia estadística) y Factor II G20210A heterocigoto (OR 2.54 IC 95% 1.52 - 4.23) ⁹. Resultados conflictivos son reportados cuando se seleccionan las Pre-E severas ⁹.

Lin et al. en el 2005 realizan un meta-análisis de estudios casos y control donde destacan una asociación con Factor V de Leiden heterocigoto (OR 1.81 IC 95% 1.14 - 2.87) y con mayor fuerza entre Pre-E severa y Factor V de Leiden (OR 2.24 IC 95% 1.28 - 3.94) ¹⁰. Sin embargo, un metaanálisis de todos los estudios casos y control sugieren que solo el Factor V de Leiden está asociado con un aumento de riesgo de pre-E severa. Es de destacar que si bien se mostró alguna asociación la misma es débil con OR sin significación clínica ¹¹.

En los últimos años se han publicado un gran número de trabajos que no evidencian asociación entre TH y Pre-E. Por todo esto, la mayoría de las guías internacionales no recomienda el screening de TH en pacientes con Pre-E (Chest, The American College of Obstetricians and Gynecologist, The Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada) ¹².

b) Enzima Conversora de Angiotensina

En ausencia de TH, los polimorfismos de la ECA (Enzima Conversora de Angiotensina) parecen ser un marcador predictivo de muerte fetal. La ECA está involucrada en eventos clave de la hemostasis y en procesos inflamatorios relacionados con Pre-E, además de su rol como modulador del tono vascular y de la proliferación de la célula muscular.

Los polimorfismos de la ECA fueron asociados con mayor incidencia de pre-E severa y según algunos autores su presencia podría ser indicación de profilaxis con HBPM en embarazos futuros. Se ha asociado fuertemente una variante genética involucrada en el sistema renina-angiotensina con preeclampsia, la delección del alelo D de ECA rs4646994. La variante ECA rs4646994 se sabe que está asociado con una mayor actividad de la enzima de conversión de angiotensina (Sayed-Tabatabaei et al., 2006), que podría aumentar la conversión de angiotensina I en angiotensina II, afectando así la regulación de la presión sanguínea y el volumen sanguíneo. No se recomienda su solicitud con la evidencia actualmente disponible ¹¹.

Medidas generales en la prevención de pre-eclampsia

Debido a que la activación plaquetaria y el balance de la actividad tromboxano/prostaciclina han sido implicados en la fase preclínica de la Pre-E, el uso de agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico ha sido ampliamente estudiado con el fin de retrasar o impedir el desarrollo de Pre-E en pacientes de moderado-alto riesgo ^{13,14}.

Un reciente meta-análisis que incluyó 32.217 mujeres evidenció que los efectos beneficiosos de dosis bajas de aspirina fueron consistentes, independientemente de si el tratamiento se inicia antes o después de 16 semanas de gestación ¹⁵.

Otro meta-análisis de 13 ensayos (15,730 mujeres) informó una reducción significativa en la Pre-E con suplementos de calcio, con mayor efecto entre mujeres con bajo consumo de calcio basal ¹⁶.

Recomendaciones

No se recomienda el screening de TH en pacientes con Pre-E. (Nivel de evidencia 1 A)

Se recomienda iniciar en forma precoz, preferentemente entre las 12 y las 16 semanas de edad gestacional sabiendo que su beneficio se puede extender más allá de ese período, ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100 mg día) y mantener hasta la finalización de la gestación, a las pacientes con cualquier factor de alto riesgo o al menos dos factores de riesgo moderado para pre-E. Se recomienda administrar la aspirina a la hora de acostarse. (Nivel de evidencia 1 A).

Se recomienda suplementar con calcio 1- 1.5 g/día a aquellas pacientes con un bajo consumo de lácteos (menor a 600 mg de calcio día) o que viven en un área endémica de deficiencia de calcio. (Nivel de evidencia 1 A)

Bibliografía

- 1- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):631-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
- 2- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
- 3- Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;25(4):449-62. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.003.
- 4- Magee LA, Helewa M, Rey E; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training initiative in research in the reproductive health sciences (STIRRH) SCHOLARS. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Mar;30(3 Suppl):S1-S2. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32776-1.
- 5- Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG*. 2000 Jan;107(1):75-83. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11582.x
- 6- Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):1964-78. doi: 10.2215/CJN.09250914.
- 7- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
- 8- Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Feb 10;101(1):6-14. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00496-1.
- 9- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol. Assess. (Rockv)*. 2006;10(11):1-75.
- 10- Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: A meta-analysis. *Obstet. Gynecol*. 2005;105(1):182-192.
- 11- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in pre-eclampsia: A meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2013;19(3):289-303. doi: 10.1093/humupd/dms060
- 12- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
- 13- Thangaratinam S, Langenveld J, Mol BW, Khan KS. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2011;25(4):419-433.
- 14- Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012 Mar;59(3):740-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735
- 15- Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017;216(2):121-128.e2.

- 16- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst. Rev. 2018;2018(10):CD001059.

Aporte de cada autor al trabajo

Carolina De los Santos: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Soledad Larraburu: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Valentín González: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.