

Casos Clínicos

MANEJO INTRAPARTO DE EMBARAZADAS CON TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN

Paulina Merino O.¹, Pamela Zúñiga C.², Jorge Carvajal C. PhD.¹, Diego Mezzano A.²

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno-Fetal, ²Departamento de Hematología, Unidad de Hemostasia y Trombosis, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Las coagulopatías hereditarias que afectan a mujeres jóvenes, representan un problema durante el embarazo, debido a que conllevan un aumento significativo en el riesgo de hemorragia durante el embarazo, parto y puerperio. Las alteraciones más frecuentes corresponden a la enfermedad de von Willebrand (1 a 2% de la población) y la hemofilia A (1/10.000 personas). Presentamos el caso clínico de una embarazada con antecedentes familiares de hemofilia A que controló su embarazo en nuestro centro; además entregamos una revisión sobre el tema coagulopatías hereditarias y embarazo.

PALABRAS CLAVES: *Coagulopatías, hemofilia, enfermedad de von Willebrand, embarazo*

SUMMARY

Patients with hereditary coagulopathies are at increased risk of bleeding during pregnancy, labor and puerperium. The most frequent are the von Willebrand disease (1-2% of population) and type A hemophilia (1/10.000 people). Here is presented a clinical case of pregnancy and type A hemophilia, with a review about pregnancy and hereditary coagulopathies.

KEY WORDS: *Coagulopathies, hemophilia, von Willebrand disease, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

La hemostasia comprende el conjunto de mecanismos que se desencadenan para prevenir la pérdida de sangre tras una injuria vascular (1, 2). Los mecanismos involucrados son esencialmente: a) la vasoconstricción vascular, que disminuye el flujo sanguíneo al sitio de la lesión y reduce la pérdida de sangre, b) la adhesión y agregación de las plaquetas a la pared del vaso lesionado o hemostasia primaria, y c) la activación de los factores de la coagulación, que a modo de cascada, lleva a la formación de una red estable de fibrina sobre el trombo plaquetario o hemostasia secundaria.

Las alteraciones que significan disminución en la capacidad hemostática (también llamadas coagulopatías), pueden ocurrir por trastornos en los mecanismos de la hemostasia primaria o secundaria. Los trastornos hereditarios de la hemostasia primaria son los más frecuentes, y son causados por la alteración, cualitativa o cuantitativa, de las plaquetas y/o del factor von Willebrand. Los trastornos congénitos de la hemostasia secundaria son infrecuentes, y son causados por mutaciones del gen que codifica uno o varios de los factores implicados en la cascada de la coagulación (3, 4).

Las mujeres con coagulopatías presentan, durante el embarazo, parto y puerperio, un riesgo

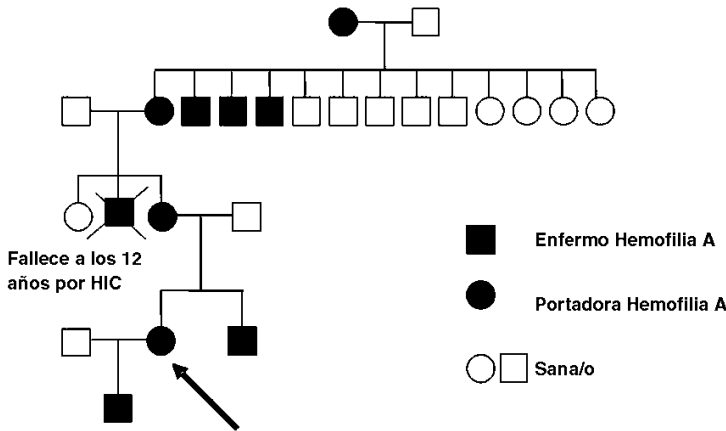


Figura 1. Genograma de la paciente. Destaca patrón de herencia ligada al sexo en que sólo los hombres manifiestan la enfermedad, correspondiendo de este modo a una paciente portadora de hemofilia A, y no a una enfermedad de Von Willebrand como ella pensaba. Se muestra al hijo enfermo de hemofilia severa. La flecha indica a la paciente. HIC: hemorragia intracraneana.

mayor de hemorragia, por lo que es necesario una adecuada evaluación y un manejo multidisciplinario del embarazo (5). El objetivo de nuestro trabajo es presentar el caso clínico de una mujer embarazada portadora de hemofilia A, y en torno a él realizar una revisión respecto del manejo intraparto de pacientes con coagulopatías hereditarias, proponiendo un protocolo de estudio y manejo de las pacientes y sus hijos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años, nulípara, inicia control en la red de salud cursando embarazo de 8 semanas. Como antecedentes destaca el diagnóstico durante la adolescencia de enfermedad de Von Willebrand oligosintomática, usuaria de desmopresina en forma ocasional. Refiere, además, el antecedente de familiares de primer grado con diagnóstico de hemofilia A grave (Figura 1).

Se efectúan pruebas de coagulación y mediciones de factor Von Willebrand (FvW) y es evaluada en la Unidad de Medicina Materno Fetal. En la evaluación de laboratorio (Tabla I), si bien los valores se encuentran en rango normal, destaca una discordancia entre la actividad de factor VIIIc (FVIIIc) y el nivel de FvW, con una actividad de cofactor ristocetina normal. Los resultados permitieron postular dos alternativas: 1) que la paciente sea una mujer portadora de hemofilia A, ó 2) que padezca una enfermedad de von Willebrand fenotipo Normandía. El diagnóstico definitivo requeriría de estudio de unión de FVIII a FvW, sin embargo se decide realizar el estudio postparto y manejar a la paciente durante el parto con desmopresina y antifibrinolíticos.

Se estimó que ninguna de las dos alternativas

era una contraindicación al parto vaginal (ver revisión), pese a saber que el feto (de sexo masculino) tiene un 50% de riesgo de ser afectado por hemofilia A severa si la madre es portadora.

El embarazo cursa fisiológico, con un feto anatómicamente normal, creciendo en percentil 50-75. A las 38+2 semanas consulta en la Urgencia de la Maternidad por dinámica uterina irregular y edema de extremidades inferiores. Al ingreso se constata PA de 150/90 con indicios de albuminuria y se decide la inducción de parto con misoprostol (50 µg vaginal).

Se administran 28 mg de desmopresina, (en 50 ml) a pasar en 30 minutos y espercil, 1 g cada 8 horas endovenoso desde la aparición de contracciones uterinas regulares. Además se administra ampicilina en dosis habituales, por cultivo perineal positivo para estreptococo grupo B. A las 12 horas de trabajo de parto presenta registro con desaceleraciones variables complicadas frecuentes; y sin expectativas próximas de parto vaginal (2-3 cm de dilatación), por lo que se realiza cesá-

Tabla I
ESTUDIO DE HEMOSTASIA DE LA PACIENTE EN EL PRIMER TRIMESTRE*

	Paciente	Valor normal
TTPA	32,2 seg	26-40 seg
TP	125%	70-120%
FVIIIc	42%	35-300%
FvW antigénico	85%	44-206%
FvW cofactor ristocetina	79%	34-167%
Unión de FvW a colágeno	85%	47-300%

*Destaca discordancia entre niveles de FvW y FVIIIc, con actividad de FvW-cofactor ristocetina normal.

rea, obteniéndose un recién nacido masculino, de 3.140 g, Apgar 8-9, con pequeño cefalohematoma.

La paciente cursa un puerperio fisiológico, sin metrorragia ni otras evidencias de sangrado anormal, siendo dada de alta al tercer día post parto, con indicación de espercil, hasta completar 10 días.

El recién nacido es hospitalizado en la Unidad de Neonatología al día siguiente del parto por sospecha de infección connatal, por irritabilidad y succión débil. Al examen físico destacaba que el cefalohematoma había aumentado de tamaño. Dentro de sus exámenes se evidenció leucocitosis con desviación izquierda, un TTPK prolongado y un nivel de FVIII menor a un 1%. Con el diagnóstico de hemofilia A severa, y ante la presencia de un cefalohematoma que había aumentado de tamaño, se inicia tratamiento con FVIII liofilizado. El recién nacido es dado de alta en buenas condiciones generales a los 7 días tras haber completado el curso de antibióticos.

HEMOSTASIA Y EMBARAZO

Como se indicó, la hemostasia comprende el conjunto de mecanismos que mantienen la integridad del sistema vascular para prevenir la pérdida de sangre tras una lesión (1, 2). Al ocurrir la injuria vascular hay exposición de colágeno y factor tisular que desencadenan las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación. Además se expone el subendotelio que estimula la adhesión, activación y agregación plaquetaria, todo lo cual lleva a la formación del tapón hemostático (Figuras 2 y 3). Durante el embarazo ocurren cambios en este sistema, constituyéndose un estado protrombótico (3). Aumentan los factores VII, VIII, X, XII, FvW,

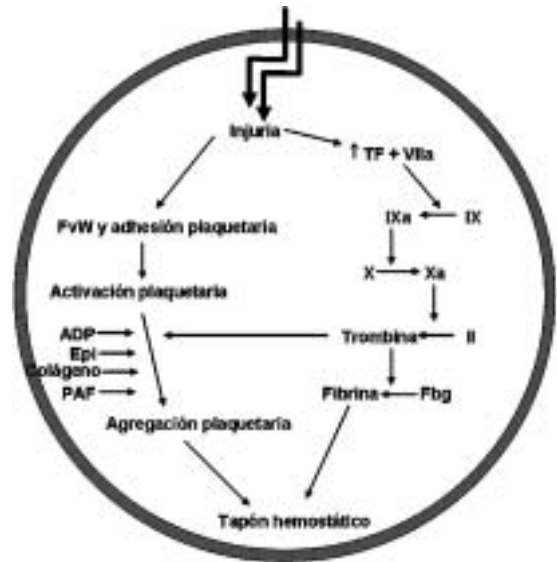


Figura 2. En respuesta a la injuria vascular se produce adhesión y agregación de las plaquetas a la pared del vaso lesionado: hemostasia primaria. Al mismo tiempo, y a través de las vías extrínseca e intrínseca, se produce la activación de los factores de la coagulación, que a modo de cascada, lleva a la formación de una red estable de fibrina sobre el trombo plaquetario: hemostasia secundaria.

fibrinógeno; no cambian los factores II, V, IX, XI; y disminuyen los factores XIII y activador tisular del plasminógeno.

Coagulopatías hereditarias. Las alteraciones hereditarias de la coagulación pueden ocurrir a nivel de las plaquetas o del FvW (hemostasia primaria) o a nivel de los factores de la coagulación (hemostasia secundaria) (4, 5). Las alteraciones

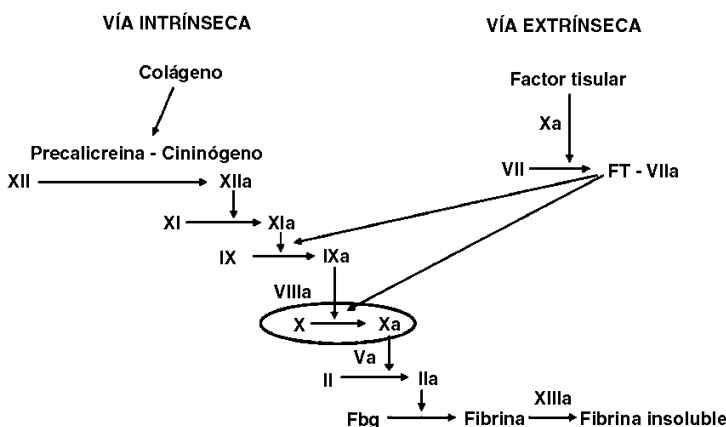


Figura 3. Cascada de la coagulación sanguínea. Al producirse la exposición del subendotelio, por una la lesión vascular, se desencadenan tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca, dependiendo de las cantidades de factor tisular o colágeno expuesto. Ambas vías confluyen en la activación del factor X, primera enzima en la vía final común hacia la formación del tapón de fibrina. El conocimiento actual indica además que la coagulación se inicia fisiológicamente con la activación del FVII por el FT (factor tisular), y el complejo FT-FVIIa activa tanto al FX como al FIX, haciendo un "bypass" hacia la denominada vía intrínseca.

de la hemostasia primaria se caracterizan clínicamente por un sangrado de inicio espontáneo inmediatamente post-trauma, en sitios como piel y mucosas, como petequias y equimosis. Las alteraciones de los factores de la coagulación presentan sangrados de inicio más tardíos post-trauma, profundos, en forma de hematomas en músculos, articulaciones y sistema nervioso central.

Numerosos defectos hereditarios de la coagulación primaria han sido descritos (1, 2, 4), entre ellos el más frecuente corresponde a la enfermedad de Von Willebrand (7). Respecto a los defectos de la hemostasia secundaria el más frecuente es la hemofilia A o déficit de Factor VIII.

Las coagulopatías hereditarias se manifiestan en gente joven, por lo que no es infrecuente su coexistencia con el embarazo. Dado que niveles relativamente bajos de factores de la coagulación son suficientes para lograr una hemostasia adecuada, es posible que una hemorragia postparto sea la única y primera manifestación de una coagulopatía hereditaria (3, 5).

Enfermedad de von Willebrand. Corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales hay una alteración, cuantitativa o cualitativa del factor Von Willebrand (FvW), una glicoproteína producida por la célula endotelial y los megacariocitos. Afecta a un 1-2% de la población general y constituye la coagulopatía hereditaria más frecuente (6, 7, 8, 9). El FvW es una glicoproteína multimérica necesaria para la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular dañado (vía complejo Gplb-IX-V). Además, estabiliza al FVIII aumentando su sobrevivencia al protegerlo de la inactivación proteolítica, y lo transporta al sitio de injuria vascular (4). El FvW se sintetiza en el megacariocito y la célula endotelial y es almacenado en los gránulos α y los cuerpos de Weibel-Palade, respectivamente.

El gen del FvW se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12; se han descrito 3 tipos de alteraciones hereditarias de este factor:

– Fenotipo 1: es el más frecuente, 75-80% de las pacientes. Corresponde a un trastorno cuantitativo donde existe una deficiencia parcial en la concentración de FvW (y de FVIII). Es de herencia autosómica dominante.

– Fenotipo 2: comprende 4 subtipos de alteraciones cualitativas (funcionales) del FvW y es de herencia autosómica dominante (10, 11).

– Tipo 2A: 15-25% de las pacientes con enfermedad de FvW. En este trastorno existen cantidades normales de FvW, pero su unión a las plaquetas es menos eficiente.

– Tipo 2B: 5% de las pacientes. En este tipo el FvW se une a las plaquetas formando agregados plaquetarios que son rápidamente removidos de la circulación, determinando una trombopenia en una proporción de estos pacientes.

– Tipo 2M: poco frecuente. Es caracterizado por una alteración en el precursor del FvW, hay grandes cantidades de FvW no clivado, lo que reduce la adhesión plaquetaria vía Gplb.

– Tipo 2N (variedad Normandía): poco frecuente. Es el único trastorno funcional del FvW de herencia autosómica recesiva. Hay una alteración en la unión del FvW al FVIII, produciendo un acortamiento significativo en la vida media del FVIII y así reducción de sus niveles plasmáticos. La actividad del FvW es normal, lo que se refleja en un cofactor ristocetina dentro de rangos habituales. Como resultado de los bajos niveles de FVIII, muchos pacientes son diagnosticados como hemofilia A y clínicamente se comportan como pacientes hemofílicos. En el diagnóstico diferencial es útil la historia familiar, pues la herencia de este trastorno es de tipo autosómica (hombres y mujeres están igualmente afectados); a diferencia de la hemofilia que tiene un patrón de herencia ligada al sexo (sólo los hombres manifiestan la enfermedad). La forma de diferenciar ambos trastornos es realizar un test de unión de FvW a FVIII, disponible en un limitado número de laboratorios especializados.

– Fenotipo 3: afecta a 1/500.000 habitantes. Corresponde a un trastorno de herencia autosómica recesiva en que hay una deficiencia severa en la concentración de FvW, siendo éste a veces indetectable. Los niveles de FVIII a menudo están también disminuidos.

Clínicamente se presenta con hemorragias mucocutáneas, epistaxis, petequias, gingivorragia, menorragia, entre otros. El sangrado durante el embarazo se puede observar hasta en un 33% de las pacientes antes de las 13 semanas, con un 21% de abortos de primer trimestre. No se ha descrito mayor frecuencia de metrorragias de segundo y tercer trimestre. La hemorragia postparto precoz ocurre en un 15-22% de las pacientes y la hemorragia postparto tardía entre un 20 y 28% (4, 5, 6).

No se han reportado riesgos para el recién nacido en el periodo neonatal precoz, pues el FvW se encuentra aumentado en el período de recién nacido. Sin embargo, se recomienda no someter al recién nacido a procedimientos invasivos hasta descartar si está afectado por la enfermedad, especialmente en sospecha de variantes de la enfermedad de von Willebrand.

El FvW presenta durante el embarazo un incremento fisiológico desde el segundo trimestre, con un *peak* al término de éste. Durante el postparto ocurre un descenso hasta los niveles basales (7,8). Este incremento ocurre en todas las pacientes portadoras de enfermedad de von Willebrand, excepto en aquéllas con enfermedad tipo III, por lo que puede no haber manifestaciones de sangrado durante la segunda mitad de la gestación en pacientes con enfermedad de FvW tipo I o II. El descenso postparto de las hormonas, principalmente de estradiol, explica la reducción de los niveles de FvW, y con ello el mayor riesgo de hemorragia en estas pacientes.

Como se indicó, el principal riesgo de las pacientes con enfermedad de von Willebrand, en relación al embarazo, es la hemorragia postparto y el sangrado en relación a la colocación de la anestesia peridural (7). Se sugiere la siguiente pauta de manejo para evitar las complicaciones:

- Evaluar por equipo multidisciplinario en unidad de alto riesgo obstétrico.

- Realizar la evaluación antenatal de la madre estableciendo el diagnóstico preciso del fenotipo de enfermedad de von Willebrand.

- Realizar test de desmopresina para observar la respuesta de aumento de FvW y FVIIIc; esto es indispensable pues hasta un 25% de las pacientes son resistentes a este fármaco. La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina que produce una liberación de FVIIIc y FvW, aumentando los niveles entre 3-5 veces del FVIII y 2-4 veces de FvW. No realizar este test en pacientes con enfermedad tipo 2B, pues puede desencadenar una trombocitopenia moderada a severa.

- Controlar niveles de FVIIIc y FvW durante el último trimestre de la gestación e idealmente antes del parto.

- Programar manejo intraparto de acuerdo a niveles de FvW y FVIII. Los niveles requeridos para parto vaginal son >50 UI/dL de FVIIIc y FvW. Para cesárea se requieren niveles >80 UI/dL de FVIII y >50 UI/dL de FvW.

Respecto a las alternativas terapéuticas tenemos:

- Si los niveles de FVIIIc son mayores a un 25-50% se puede manejar con desmopresina en dosis e.v. de 0,3 µg/kg diluidos en 50 cc de suero fisiológico, a pasar en 30 minutos, con un máximo de 20-25 mg. Se pueden administrar dosis repetidas, pero debe considerarse el riesgo de la taquifilaxia después de 3 o 4 dosis. En el país se dispone de desmopresina en forma endovenosa (DDAVP® y Octostim®).

- Si los niveles de FVIIIc son menores al 50% en caso de parto vaginal o menores a 80% en caso de realizarse una cesárea, se puede utilizar FVIIIc-FvW liofilizado según valores de cada paciente (12). Disponemos de un complejo de FVIIIc y FvW (Fahndi® de Laboratorio Grifols-Chile), que es liofilizado y con doble inactivación para virus transmisibles por transfusión. De no disponerse de esta terapia sustitutiva, que es de mayor costo, se puede administrar crioprecipitados que contienen 40-70 UI de FvW, además de FVIIIc (80-120 UI por unidad), FXIII (20-30 U/unidad), fibrinógeno (150-250 mg/dL) y fibronectina (30-50 mg).

- Se pueden agregar agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico en dosis de 10-15 mg/kg cada 8 horas. En Chile se dispone de Espercil® del laboratorio Grünenthal en forma de cápsulas, comprimidos y ampollas para vía oral y endovenosa.

- La anestesia regional debe ser usada con cautela, evitando múltiples punciones.

- Evitar maniobras invasivas de monitoreo fetal hasta no saber si el feto es portador de una coagulopatía, especialmente si se sospecha enfermedad de FvW tipo III.

- Evitar lesiones vaginales y el uso de fórceps.

- Para el puerperio mantener antifibrinolíticos por 10 días.

- Controlar postparto hasta las 3-4 semanas según evolución del sangrado.

Hemofilia A o B. La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación caracterizado por un déficit de Factor VIII (hemofilia A) o de Factor IX (hemofilia B). Fue descrita a comienzos del siglo XIX por Conrad Otto, y recibió su nombre en 1828 por Hopff. Afecta a 1/10.000 (hemofilia A) y 1/30.000 (hemofilia B) de la población general (13, 14).

Ambos factores están codificados en el brazo largo de cromosoma X, por lo que su herencia es ligada al sexo. Cuando el padre presenta hemofilia y la madre no está afectada, ninguno de los hijos tendrá hemofilia y todas las hijas serán portadoras, mientras que cuando la madre es portadora y el padre es sano, el 50% de los hijos tendrá hemofilia y el 50% de las hijas será portadora. Se ha descrito que en un 70% corresponde a herencia madre-hijo, y en un 30% ocurre por una mutación espontánea en el gen del FVIII o FIX. Es por esto último que existe un 30% de mujeres portadoras sin historia familiar, y que corresponden a los casos esporádicos.

De acuerdo a los niveles de factor puede clasificarse en leve (niveles entre 6-30%), moderada (1-5%) o severa (niveles menores a 1%). La

mayoría de las mujeres portadoras tienen niveles de FVIII o FIX alrededor de un 50%, aunque en casos de inactivación del alelo sano los niveles pueden ser inferiores al 20%. El nivel de FVIIIc aumenta durante la gestación, no así los de FIXc que no se modifican (3, 5).

Desde el punto de vista clínico la hemofilia A es indistinguible de la B. El embarazo de pacientes portadoras de hemofilia conlleva riesgos maternos y fetales. No se describe mayor frecuencia de metrorragias de primer trimestre, ni tampoco abortos recurrentes. No se reporta mayor incidencia de metrorragia de segundo ni tercer trimestre.

Se ha descrito una mayor incidencia de hemorragia postparto precoz (19-22%, versus 3-5% de la población normal) y tardía (11%, versus 0,5-1,3% población normal) que no están en relación a la vía de parto. Además se observa mayor frecuencia de hematomas perineales en relación a episiotomías con gran compromiso muscular.

Existen riesgos para el recién nacido cuando está afectado por la enfermedad: cefalohematoma, hematoma subgaleal, hemorragia de cuero cabelludo; todos éstos descritos en relación a técnicas de monitoreo fetal invasivo (pH de cuero cabelludo o electrodo cefálico) o partos instrumentalizados, como extracción con vacuum o fórceps medio o rotatorio. La administración intramuscular de la vitamina K es fuente de hematomas musculares por lo que está proscrito en estos pacientes. La incidencia de hemorragia intracraneana es de un 1 a 4%, mil veces más que la población sana (1/1.000). De acuerdo a estudios retrospectivos, este aumento no se reduce con la cesárea electiva (15, 16, 17, 18).

Las mujeres portadoras de hemofilia tienen un mayor riesgo de sangrado en el período periparto. Se han desarrollado estrategias de prevención, y recomendaciones, como las que a continuación se indican, las cuales han sido adaptadas del protocolo de manejo sugerido por la Haemostasis and Thrombosis Task Force de la Sociedad Británica de Hematología (British Society for Haematology, 1994, <http://www.b-s-h.org.uk/>):

- Evaluación multidisciplinaria, por hematólogos, obstetras y neonatólogos.
- Consejería antenatal acerca de la importancia del correcto diagnóstico materno y otros aspectos del manejo anteparto e intraparto.
- Inmunización contra VHB por el eventual uso de terapias sustitutivas y transfusión.
- Biopsia de vellosidades coriales para diagnóstico genético (sexo y presencia de la mutación del gen del factor VIII o IX). Esta recomendación

es útil en poblaciones donde el aborto es legal, pues el aborto eugenésico sería el objetivo de un diagnóstico tan precoz. Esta conducta no se ajusta a los lineamientos éticos de nuestra institución, y por tanto no la recomendamos.

- Determinar sexo fetal por ultrasonido a las 18 semanas. Si el feto es femenino, tiene un 50% de posibilidades de ser portadora. Si es masculino, tiene 50% de posibilidades de tener la enfermedad.

- Chequear niveles de FVIIIc maternos al inicio del embarazo y luego a las 28-34 semanas.

- Durante el trabajo de parto administrar tratamiento profiláctico con FVIIIc o FIXc liofilizado 1UI/kg para aumentar 1 a 2% los niveles de factor, si éstos se encuentran bajo 50 UI/dL.

- No existe contraindicación para parto vaginal, pues la cesárea electiva no reduce los riesgos fetales y aumenta los riesgos maternos.

- Realizar cesárea por indicaciones obstétricas habituales.

- Evitar monitorización fetal invasiva y partos instrumentalizados en caso de fetos de sexo masculino o desconocido.

- No hay contraindicación para anestesia peridural si las pruebas de coagulación son normales y los niveles de factor están sobre 50 UI/dL.

- Tomar sangre de cordón en tubo con citrato para evaluar la presencia de la enfermedad en el recién nacido, evitando así múltiples punciones posteriores y el consiguiente desarrollo de hematomas.

- Evitar inyecciones intramusculares si el recién nacido es de sexo masculino. La vitamina K deber ser administrada por vía oral y las inmunizaciones deben ser por vía intradérmica o subcutánea.

- Realizar un seguimiento riguroso y atento a cualquier complicación, tanto materna como del recién nacido.

En el país se dispone de FVIIIc liofilizado (Fahndi[®] de Laboratorio Grifols-Chile y Koate DVI[®] de Laboratorio Bayer) y FIXc liofilizado (Aimafix D.I.[®] de Laboratorio Kedrion). Si no se dispone de FVIII, se puede administrar crioprecipitados que contienen 80-120 U de FVIII/unidad, además de FvW, FXIII, fibrinógeno y fibronectina.

OTROS TRASTORNOS INFRECIENTES DE LA COAGULACIÓN

A. Deficiencia de factor XI. El factor XI es una serina proteasa dimérica, vitamina K dependiente, que una vez activada por el factor XIIa,

activa al factor IX (Figura 3) (1,4). La deficiencia de este factor es la coagulopatía hereditaria más frecuente después de la enfermedad de von Willebrand y las hemofilias A y B. Afecta a 1/100.000 habitantes, pero hasta a un 9% de los judíos Ashkenazi, incluso ha sido llamada la hemofilia C.

La alteración de este factor se debe a mutaciones en el gen que se localiza en el brazo largo del cromosoma 4. Dado el patrón de herencia recesivo, hay pacientes heterocigotos (que tienen niveles normales o muy poco disminuidos) y homocigotos, que son los que característicamente tienen sangrado y presentan niveles de factor menores a 10% (10 UI/dL).

Las complicaciones descritas en el embarazo corresponden a un 16% de hemorragia postparto precoz y un 24% de hemorragia tardía. No se ha reportado una incidencia mayor a la población normal respecto a metrorragia del primer trimestre y abortos (19). Tampoco se han reportado complicaciones fetales.

El manejo se efectúa con plasma fresco congelado (PFC) o concentrados de FXIc a pacientes homocigóticas antes del parto o cesárea. El tratamiento de heterocigotos es discutible. En Chile no se dispone de concentrados de FXI, de modo que el tratamiento recomendado es con hemoderivados y antifibrinolíticos.

B. Trastornos del fibrinógeno (factor I). El fibrinógeno es una glicoproteína adhesiva de 340 kDa que se sintetiza en el hígado. Esta proteína consta de 3 cadenas (α , β , γ), cada una codificada en genes diferentes, los tres localizados en el brazo largo del cromosoma 4. Los trastornos de esta proteína pueden ser cuantitativos (hipo y afibrinogenemia) o cualitativos (disfibrinogenemia). Son poco frecuentes, con sólo 200 casos reportados (6). La afibrinogenemia tiene una prevalencia estimada de 1/1.000.000 con diferencias étnicas, dado la consanguinidad que ocurre en algunas razas. La incidencia de difibrinogenemia es desconocida, probablemente dado su subdiagnóstico.

Son enfermedades de herencia autosómica dominante, menos la afibrinogenemia, que tiene un patrón recesivo. El diagnóstico se realiza con niveles de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dL. En los trastornos cuantitativos se ha descrito una mayor incidencia de placenta previa, desprendimiento placentario y abortos recurrentes, principalmente con niveles de fibrinógeno menores a 60 mg/dL. También se describe mayor incidencia de hemorragia postparto.

Los riesgos fetales son secundarios a la prematuridad por las complicaciones derivadas del

sangrado materno y la interrupción del embarazo. Se ha descrito sangrado por el cordón umbilical en casos de fetos afectados. No hay contraindicación de parto vaginal.

El manejo depende de los niveles de fibrinógeno y la historia personal y familiar de sangrado o trombosis. El tratamiento tiene por objetivo lograr niveles superiores a 100-120 mg/dL al momento del parto; para prevenir pérdidas fetales bastaría con niveles superiores a 60 mg/dL (18, 20, 21). Se debe administrar PFC, crioprecipitados o concentrados plasmáticos. Cada unidad de PFC aporta 1 g de fibrinógeno, y cada unidad de crioprecipitados 0,25 g; se necesitan 4 g para aumentar en 100 mg/dL la concentración plasmática. En Chile no disponemos de concentrados de fibrinógeno, por lo que el tratamiento es con hemoderivados.

C. Deficiencia de factor II (protrombina). La protrombina es una glicoproteína de 72 kDa sintetizada en los hepatocitos, es uno de los factores dependientes de vitamina K, que requiere carboxilación posttranslacional para activarse. Las deficiencias de protrombina (Factor II), son muy poco frecuentes, sólo hay 60 casos reportados, con una prevalencia estimada de 1/2.000.000 en la población general.

Mutaciones en el locus 11p11-q12, comprometen la actividad y cantidad de este factor. La herencia corresponde a un patrón autosómico recesivo. Hay dos fenotipos clínicos reconocibles:

- Deficiencia tipo I: una alteración cuantitativa (hipoprotrombinemia).
- Deficiencia tipo II: alteración cualitativa (disprotrombinemia).

Una deficiencia absoluta de protrombina sería incompatible con la vida. Sólo hay un caso reportado sobre hipoprotrombinemia y embarazo. Corresponde a una mujer con 8 embarazos, 4 de ellos terminaron en abortos y en los 4 partos se realizó tratamiento con complejo protrombínico, con hemorragia postparto en uno de ellos a pesar de la terapia sustitutiva. En uno de los embarazos la madre habría presentado una hemorragia subaracnoidea, sin otras complicaciones (5, 22). Respecto al neonato se ha reportado sangrado por el cordón umbilical.

Se recomienda mantener niveles de protrombina sobre 25 UI/dL antes del parto. El tratamiento con complejo protrombínico (que aporta FII, FVII, FIX y FX), pero no está disponible en nuestro país.

D. Deficiencia de factor VII. El factor VII es una serino proteasa, vitamina K dependiente, de 50 kDa. Una vez unida al factor tisular de la vía

extrínseca, activa los factores IX (de la llamada vía intrínseca) y X (de la vía final común). Esta deficiencia afecta a 1/500.000 habitantes. Corresponde a una alteración del gen localizado en el sector 13q34, y es de herencia autosómica recesiva.

Los pacientes heterocigotos rara vez presentan sangrado, pues niveles de FVIIc sobre 10% son hemostáticos. Los pacientes homocigotos con niveles menores a 1% pueden presentar sangrado espontáneo. Riesgos fetales no se han reportado, ya que el recién nacido generalmente es heterocigoto (18, 23).

El tratamiento durante intervenciones se realiza con FVII activado recombinante (FVIIar) en dosis de 10-15 ug/kg hasta alcanzar niveles sobre 10%. En Chile no se dispone de FVIIar, por lo que la sustitución debe ser con hemoderivados como plasma fresco congelado (PFC). También se recomienda el uso de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.

E. Deficiencia de factor X. El factor X es una serino proteasa, vitamina K dependiente. El FX activado, participa junto al factor Va, fosfolípido y calcio (complejo protrombinasa) en transformar la protrombina en trombina. Es la primera enzima de la vía final común hacia la formación de fibrina. El gen de este factor se encuentra en el locus 13q34 y corresponde a una proteína de 59 kDa.

La deficiencia de factor X es poco frecuente, afectando a 1/1.000.000 habitantes. La prevalencia de heterocigotos es 1/500, los que son generalmente asintomáticos. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. En las deficiencias graves (con actividad de factor <5%) se ha descrito una alta incidencia de abortos, hemorragias de segundo trimestre y prematuridad secundaria a la metrorragia. En las deficiencias moderadas a leves, el aumento de este factor durante el embarazo puede contribuir a que no se observe sangrado patológico. (24, 25). Al momento del parto es necesario tener niveles de factor IIc sobre 50%. Si el recién nacido está afectado, puede presentar sangrado por el cordón umbilical.

En Chile hay un caso reportado de esta deficiencia en el embarazo, una mujer con 2 embarazos exitosos y sin complicaciones tras la administración de complejo protrombínico (26). El tratamiento sustitutivo es el complejo de factores II, VII, IX y X, no disponible en el país. En Chile se dispone de PFC y ácido tranexámico para prevenir el sangrado postparto.

F. Deficiencia de factor XIII. El factor XIII es una transglutaminasa encargada de formar puen-

tes covalentes que estabilizan los monómeros de fibrina. Consta de 2 subunidades: A y B, cada una codificada en los cromosomas 6p y 1q, respectivamente.

La deficiencia de FXIII afecta a 1/1.000.000 de habitantes, llegando a ser mucho mayor en casos de consanguinidad. Tiene una herencia autosómica recesiva. Se han descrito 3 tipos de acuerdo a la deficiencia de una o ambas subunidades. La más frecuente es el tipo II, y es también la más grave. En ella hay una deficiencia severa de subunidad A con una subunidad B normal. Se asocia a aborto recurrente, y se describe hemorragia intracraneana que afecta hasta un 25% de los pacientes con una mortalidad de hasta un 34% (27). Los niños afectados por esta enfermedad pueden presentar manifestaciones precoces como sangrado por el cordón umbilical y hemorragia intracraneana.

En los tipos I y III es infrecuente el sangrado, y casi no hay complicaciones en el embarazo; sin embargo pueden presentar metrorragia postparto (27, 28).

El tratamiento se reserva para pacientes tipo II y para aquéllas con antecedentes de hemorragias o abortos recurrentes. En el momento del parto se requieren niveles de FXIII mayores al 3-5%. Se administran 500 UI de FXIII cada 4 semanas de por vida a aquellas pacientes de riesgo. En Chile no se dispone de FXIII liofilizado, pero puede administrarse PFC y crioprecipitados, que aportan suficiente cantidad de FXIII para sostener una hemostasia adecuada.

CONCLUSIÓN

Las coagulopatías hereditarias constituyen patologías frecuentes (más del 2% de la población). Las mujeres con estos trastornos presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el embarazo, especialmente durante el parto y puerperio. Es importante realizar una adecuada historia y examen físico al inicio del control prenatal, que detecte a la población susceptible de ser portadora o padecer un trastorno hemorrágico. Evaluar la presencia de sangrado post extracción dental, menorragias y otras manifestaciones de alteración de la coagulación. Preguntar acerca de antecedentes familiares y presencia de consanguinidad.

Ante la sospecha clínica, realizar un adecuado estudio de hemostasia, pues la hemorragia postparto puede ser una de las primeras manifestaciones de estos trastornos. Las alteraciones de

las pruebas de la coagulación nos orientan hacia la vía probablemente afectada, y así a las pruebas de laboratorio adicionales para el diagnóstico definitivo. Se recomienda, en conjunto con todo lo anterior, una evaluación multidisciplinaria para un diagnóstico y manejo precisos.

Hecho el diagnóstico de coagulopatía hereditaria se debe establecer la posibilidad de que el feto esté afectado y programar los cuidados durante y después del parto, tanto de la madre como del hijo. No existe evidencia para contraindicar la vía vaginal del parto, sin embargo, se debe evaluar cada caso en particular. Es importante evitar el traumatismo fetal, no realizando pruebas de monitorización invasiva o partos instrumentalizados. Además, evaluar las probables alteraciones de la coagulación al momento del parto, tomando la muestra de sangre de cordón. Los controles postparto deben continuarse hasta las 4 a 6 semanas por la posibilidad de sangrado tardío.

Las coagulopatías hereditarias son patologías propias de gente joven, y por lo tanto pueden coexistir con el embarazo con alguna frecuencia. Por este motivo los gineco-obstetras con cierta frecuencia nos vemos enfrentados a pacientes con estos trastornos. Es importante estar preparados para manejarlos adecuadamente, estando en continuo contacto con un equipo de alto riesgo obstétrico y hematólogos, logrando de este modo minimizar los riesgos y complicaciones maternas y neonatales. Es necesario tener normas de manejo locales con el fin de establecer el diagnóstico certero y oportuno, y planificar los cuidados tanto de la madre como del niño.

BIBLIOGRAFÍA

- Montes R, Hermida J, Rocha E. Fisiología de la hemostasia. Cap 1. En: Battle J, Rocha E (eds). Guía Práctica de Coagulopatías Congénitas. 1ª Ed. Madrid, España. Acción Médica SA, 2001; 1-13.
- Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. Section 3, Part V. En: Kasper DL y cols (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. 16ª Ed. USA. Mc Graw-Hill 2005; 673-83.
- O'Riordan MN. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract & Res Clin Obst & Gynaecol* 2003; 17(3): 385-96.
- Bockenstedt P. Congenital Bleeding Disorders. Cap 10. En: Schmaier AH, Petruzzelli LM: Hematology For the Medical Student. 1ª Ed. USA. LWW 2003; 85-97.
- Altisent C. Coagulopatías congénitas y gestación. Cap 8. En: Ramón Salinas i Argente (ed): Abordaje práctico de las alteraciones hematológicas en la mujer embarazada y en el neonato. 1ª Ed. Madrid, España. Acción Médica SA, 2004; 115-132.
- Duerbeck NB, Chaffin DG, Coney P. Platelet and hemorrhagic disorders associated with pregnancy: a review. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(9): 585-96.
- Kujovich JL. von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 246-53.
- Kouides PA. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract & Res Clin Haematol* 2001; 14(2): 381-99.
- Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H, Pearson JF. Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia* 1995; 1: 140-4.
- Burlingame J, Mc Garaghan A, Kilpatrick S, Hambleton J, Main E, Laros RK. Maternal and fetal outcomes in pregnancies affected by von Willenbrand disease type 2. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 229-30.
- Simon D, Roisenberg I. Type 2N von Willebrand disease mutations in Brazilian individuals. *Haemophilia* 2004; 10(5): 473-6.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 683-94.
- Duerbeck NB, Chaffin DG, Coney P. Platelet and hemorrhagic disorders associated with pregnancy: a review. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(9): 575-84.
- Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 803-10.
- Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for Haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994; 83(6): 609-11.
- Economides DL, Kadir RA, Lee CA. Inherited bleeding disorders in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 5-13.
- Yang MY, Ragni MV. Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency. *Haemophilia* 2004; 10(5): 483-90.
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, *et al.* The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593-628.
- Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 314-21.
- Grech H, Majumdar G, Lawrie AS, Savidge GF. Pregnancy in congenital afibrinogenaemia: report of a successful case and review of the literature. *Br J Haematol* 1991; 78(4): 571-2.
- Funai EF, Klein SA, Lockwood CJ. Successful preg-

- nancy outcome in a patient with both congenital hypofibrinogenemia and protein S deficiency. *Obstet Gynecol* 1997; 89(5 Pt 2): 858.
22. Catanzarite VA, Novotny WF, Cousins LM, Schneider JM. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. *Am J Perinatol* 1997; 14(3): 135-8.
 23. Soni T, Abecassis L, Chitrit Y, Boulanger MC, le Bihan-Augereau F. Inherited factor VII deficiency and pregnancy. Apropos of a case. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999; 28(8): 842-5.
 24. Rezig K, Diar N, Benabidallah D, Audibert J. Deficit en facteur X et grossesse. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21(6): 521-4.
 25. Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S, Fattori E, Franchi M, Zanon E, et al. Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. *Haemophilia* 2004; 10(5): 665-8.
 26. Larrain C. Congenital blood coagulation factor X deficiency. Successful result of the use of prothrombin concentrated complex in the control of cesarean section hemorrhage in 2 pregnancies. *Rev Med Chil* 1994; 122: 1178-83.
 27. Burrows RF, Ray JG, Burrows EA. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency. A case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(2): 103-8.
 28. Eshghi P, Abolghasemi H, Sanei-Moghaddam E, Anwar R, Jazebi M, Amid A, et al. Factor XIII deficiency in south-east Iran. *Haemophilia* 2004; 10(5): 470-2.
-