

EMBARAZO EN MUJERES CON TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN HEREDITARIOS

Paul L.F. Giangrande, MD, FRCP

Centro de Hemofilia y Unidad de Trombosis
del Hospital Churchill
Oxford, Reino Unido

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2003

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de la Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a la FMH en:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

La hemofilia	1
Portadoras de hemofilia	1
Pruebas a portadoras	1
Diagnóstico prenatal de la hemofilia	2
Manejo del embarazo	3
Parto	4
Resumen	5
Enfermedad Von Willebrand	5
Manejo del embarazo	5
Parto	6
Resumen	7
Otros trastornos congénitos de la coagulación	7
Deficiencia de factor I	7
Deficiencia de factor XI	7
Deficiencia de factor XIII	7
Acerca del autor	8
Referencias	8
Glosario	9

Embarazo en mujeres con trastornos de la coagulación hereditarios

Paul L.F. Giangrande

La hemofilia

La hemofilia A es un trastorno congénito de la coagulación caracterizado por la deficiencia de factor VIII en la sangre. La deficiencia de factor IX produce un padecimiento clínico idéntico, conocido como hemofilia B (también llamado enfermedad de Christmas). La hemofilia ocurre en todos los grupos raciales, con una incidencia aproximada de 1 persona en 10.000 de la población. El cuadro clínico depende del grado de deficiencia del factor de coagulación en la sangre: la hemofilia severa está asociada a niveles menores a 1% de los normales. La hemofilia severa se caracteriza por hemorragias espontáneas y recurrentes en articulaciones, principalmente rodillas, codos y tobillos. Sin tratamiento, las hemorragias articulares recurrentes pueden ocasionar artritis discapacitante a una edad temprana. Asimismo, se presentan hemorragias en músculos y tejidos blandos. Los avances en el tratamiento de la hemofilia han logrado mejorar tanto la longevidad, como la calidad de vida hasta de los pacientes que padecen hemofilia severa. Se espera que el número de pacientes con hemofilia severa se incremente considerablemente en países desarrollados dado que, como las personas con hemofilia viven más tiempo y se integran totalmente a la sociedad, es más probable que formen familias y transmitan el gen de la hemofilia a sus hijas, quienes serán portadoras. Por lo tanto, los obstetras deberán enfrentar con más frecuencia el manejo de embarazos en portadoras de hemofilia obligadas o potenciales.

Portadoras de hemofilia

Los genes tanto del factor VIII como del IX se encuentran en el cromosoma X y, por ende, la herencia de la hemofilia está vinculada al sexo y es recesiva, como el daltonismo (incapacidad para percibir ciertos colores). Las hijas de

varones con hemofilia son portadoras obligadas del trastorno y las portadoras tienen 50 por ciento de probabilidades de transmitir el padecimiento a un hijo y 50 por ciento de probabilidades de que una hija sea portadora. Sin embargo, una tercera parte de los casos surge en familias que no tienen historia previa de hemofilia, lo que refleja nuevas mutaciones. El ejemplo más famoso de este fenómeno fue la reina inglesa Victoria, quien dio a luz a un hijo hemofílico, Leopoldo, en 1853.

La severidad de la hemofilia en una familia permanece constante. Si una mujer tiene parientes con hemofilia leve, puede confiar en que no hay riesgo de que transmita la modalidad severa del trastorno a sus hijos.

La mayoría de las portadoras de hemofilia tienen niveles de factor VIII (o IX) dentro del rango normal, aunque una proporción considerable muestra una modesta reducción en el nivel basal. En muy pocos casos, el nivel basal es menor del 20% y debiera ser suficiente para evitar problemas hemorrágicos importantes durante la vida cotidiana. No obstante, las portadoras con estos bajos niveles de factor VIII (o IX) corren el riesgo de hemorragias excesivas durante cirugías u otros procedimientos invasivos tales como extracciones dentales, biopsias, etc. En tales circunstancias, es posible que se requiera apoyo hemostático con desmopresina (DDAVP) o concentrados de factor de coagulación y la elección del producto dependerá tanto del nivel de factor, como del tipo de procedimiento. En tales casos, deben preferirse los concentrados recombinantes de factor de coagulación, debido al riesgo de transmisión del parvo virus B19 con los concentrados derivados de plasma.

Pruebas a portadoras

No es necesario realizar pruebas genéticas especiales a las hijas de varones con hemofilia a

fin de determinar su calidad de portadoras, debido a que son portadoras obligadas. No obstante, debe ofrecerse el análisis genotípico a fin de determinar el trastorno genético subyacente, ya que esto facilitará las pruebas prenatales (véase más abajo) cuando y en caso que sea necesario.

La calidad de portadora en otras mujeres de la familia posiblemente no sea tan clara. Por ejemplo, una mujer con un tío que padece hemofilia podría ser portadora o no. Una mujer embarazada con una historia vaga de trastornos de coagulación en un pariente distante representa un problema muy común para los obstetras. Las pruebas a portadoras pueden tardar algunos meses por lo que, en niñas cuyas familias tienen un historial de hemofilia, sería conveniente empezar dichas pruebas tan pronto como sea posible, lo que ayudaría en el manejo del embarazo, si éste llegara a ocurrir de manera precoz e inesperada. Sin embargo, en países donde se protegen los derechos éticos y legales de los menores, estos análisis constituyen una violación de sus derechos, ya que se les considera demasiado jóvenes para dar un consentimiento informado. Estos aspectos deben discutirse abiertamente con la familia. (Otra monografía sobre asesoramiento genética, escrita por Riva Miller, está disponible en la FMH).

Una vez que se ha determinado la calidad de portadora y que el trastorno genético ha sido identificado, es posible ofrecer el diagnóstico prenatal de la hemofilia a mujeres embarazadas.

Diagnóstico prenatal de la hemofilia

Como regla general, el diagnóstico prenatal de la hemofilia sólo se ofrece cuando la interrupción del embarazo se contempla como posibilidad, si se determinara que el feto ha sido afectado. Ciertamente, no es necesario determinar el estado de un feto varón tan solo para planear el manejo del embarazo y parto. El objetivo de esta sección es presentar información sobre las técnicas disponibles, si se está considerando el diagnóstico prenatal.

Es sabido que las actitudes sociales y culturales respecto a la interrupción del embarazo varían considerablemente alrededor del mundo. Las mujeres necesitarán asesoría sobre hemofilia antes de tomar esta importante decisión. La

experiencia general ha sido que sólo una minoría de mujeres en países desarrollados acepta el ofrecimiento del diagnóstico prenatal con miras a la interrupción del embarazo en caso de que el feto estuviera afectado (Kadir RA et al, 1997; Tedgård et al, 1999). Esto podría reflejar el hecho de que muchas mujeres con parientes afectados reconocen los considerables avances del tratamiento en años recientes, incluyendo el uso más extenso de la profilaxis y la introducción de productos recombinantes que esencialmente han desembocado en una vida normal para la generación más joven de personas con hemofilia.

La **muestra (o biopsia) de vellosidad coriónica** (MVC) es el principal método usado para el diagnóstico prenatal de la hemofilia. Ofrece una mayor ventaja sobre la amniocentesis ya que permite el diagnóstico durante el primer trimestre, aunque no debe realizarse antes de las 11 semanas de gestación, ya que una biopsia más temprana podría estar relacionada con un riesgo de anomalías subsecuentes en las extremidades del feto (Firth HV et al., 1991 y 1994). La muestra de vellosidad coriónica se obtiene por vía intrabdominal o intravaginal, con apoyo del ultrasonido, y posteriormente se somete a análisis del ADN. Una desventaja de este enfoque es que, dado que la MVC se realiza cuando todavía no se conoce el sexo del feto, se expone a los fetos femeninos a un riesgo innecesario. Es posible que en un futuro no muy lejano se cuente con procedimientos no invasivos de diagnóstico prenatal, mediante los que pueda extraerse ADN fetal de los normoblastos fetales que circulan en la sangre de la madre (Cheung M-C et al, 1996).

La **muestra de sangre fetal** se realiza cuando no ha sido posible establecer el estado del feto por medio de las pruebas de ADN. Con esta técnica, se extrae sangre fetal de los vasos sanguíneos del cordón umbilical, con apoyo del ultrasonido, entre las 15 y 19 semanas de gestación. Se requiere aproximadamente 1 ml de sangre para analizar los niveles de factor de coagulación. Los niveles de factor VIII y IX en un feto normal de cerca de 19 semanas de gestación son mucho más bajos que los de un adulto: aproximadamente 40 UI/dl y 10 UI/dl respectivamente (Forestier F et al, 1985 y 1986). Por lo tanto, es esencial asegurarse de que la sangre es totalmente fetal y no está contaminada

con sangre materna, lo que podría ocasionar un error de diagnóstico por falsa elevación del nivel de factor en la sangre. Esto puede realizarse rápidamente (durante el procedimiento) midiendo el volumen corpuscular medio (VCM) de eritrocitos con un contador de células rojas. El VCM fetal típico es de por lo menos 120 fl en esta etapa del embarazo, mientras que el de la madre es de cerca de 90 fl. Sin embargo, la técnica Kleihauer, basada en la demostración de la resistencia de la hemoglobina fetal a la elución ácida, es más confiable aunque tarda más tiempo en realizarse. Nunca deben darse a conocer los resultados de la prueba de factor, si no se tienen resultados de pruebas adicionales que confirmen el origen fetal de la muestra.

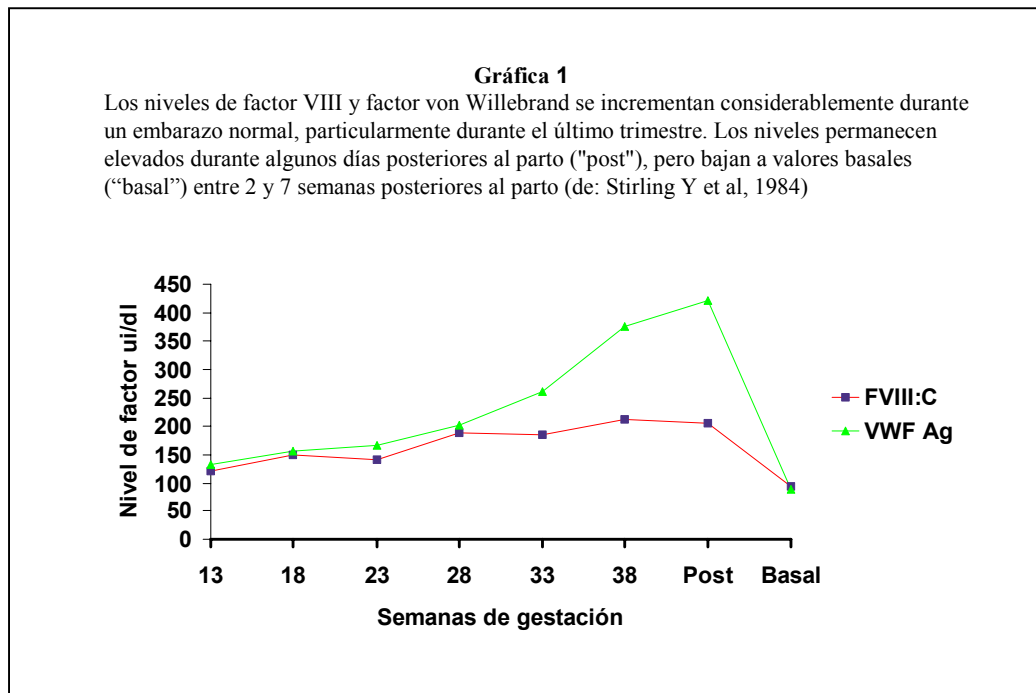
Independientemente del método utilizado para el diagnóstico prenatal, debe considerarse que en tales momentos la paciente con frecuencia se encuentra bajo enorme confusión y estrés psicológicos. Estas necesidades también deben atenderse y la paciente no debe sentirse bajo presión del "sistema" médico para interrumpir el embarazo.

Todos los métodos invasivos utilizados para el diagnóstico prenatal pueden causar hemorragia feto-materna, además de que debe administrarse inmunoglobulina anti-D si el factor Rh de la madre es negativo. Es probable que estos

procedimientos se realicen al principio del embarazo, cuando el nivel de factor VIII no se ha elevado considerablemente y, por ende, es posible que se requiera alguna forma de apoyo hemostático para evitar una hemorragia materna. Por lo tanto, es recomendable verificar los niveles plasmáticos de factor VIII (o IX) antes del procedimiento.

Manejo del embarazo

Los niveles de factor VIII y factor von Willebrand (FvW) aumentan durante un embarazo normal (gráfica 1). El aumento es particularmente alto durante el tercer trimestre, cuando los niveles de factor VIII pueden llegar a duplicar el valor basal normal. En contraste, los niveles de factor IX no se incrementan considerablemente durante el embarazo, por lo que es más probable que las portadoras de hemofilia B con nivel basal bajo de factor IX requieran apoyo hemostático durante el parto, particularmente si se necesitara una cesárea. El tratamiento de portadoras de hemofilia A con concentrado de factor de coagulación sólo es necesario en raras ocasiones durante el embarazo. En un estudio retrospectivo de Suecia, no se requirió concentrado de factor de coagulación en ninguno de los 117 embarazos de portadoras de hemofilia, aunque cuatro mujeres



necesitaron una transfusión sanguínea después del parto (Ljung R et al, 1994). En otro estudio de Londres, sólo se suministró factor VIII durante uno de 48 embarazos, aunque se administró desmopresina a otra mujer, luego del parto (Kadir RA et al, 1997).

El nivel basal de factor VIII (o IX) debe verificarse en la primera etapa del embarazo y nuevamente en algún momento del último trimestre, alrededor de las 36 semanas.

Si se necesitara tratamiento para portadoras de hemofilia A ó B, deben preferirse los productos recombinantes (producidos mediante ingeniería genética). Los derivados de plasma, incluyendo aquéllos sometidos a procesos dobles de inactivación viral, pueden transmitir el parvo virus B19. Si bien esta no es una infección seria en un adulto con un sistema inmunológico sano, la infección en el feto podría causar hidropesía y subsecuentemente muerte fetal. La desmopresina es potencialmente útil en estos casos, ya que este medicamento puede elevar los niveles plasmáticos de FvW y de factor VIII en la sangre (Mannucci PM, 1997). No obstante, la desmopresina no eleva el nivel de factor IX en la sangre, por lo que no es útil en el caso de portadoras de hemofilia B. Los fabricantes recomiendan su uso cauteloso durante el embarazo (véase la sección sobre enfermedad von Willebrand para mayores detalles). Puede utilizarse después del parto, una vez seccionado el cordón umbilical. No llega a la leche materna en grandes cantidades, por lo que puede administrarse a madres que amamantan.

Aunque las pruebas prenatales no hayan permitido determinar el estado preciso del feto en relación con la hemofilia, se recomienda ampliamente efectuar pruebas de ultrasonido durante el embarazo para determinar el sexo del feto. Esto podría repercutir en las decisiones de manejo del parto: si el feto es femenino, no tendrá niveles de factor VIII muy bajos. Aun si la madre no desea conocer el resultado, es importante que el obstetra cuente con esta información al momento del parto.

Parto

En el pasado, con frecuencia se practicaba una cesárea cuando había dudas respecto a si el feto había heredado la hemofilia. Esto no es necesario y el parto vaginal es seguro aun

cuando se sepa que el feto tiene hemofilia, suponiendo que no haya contraindicaciones obstétricas (Ljung R et al, 1994). Por lo general se permite la anestesia epidural si el nivel de factor relevante es por lo menos de 40 UI/dl.

La extracción por aspiración (con ventosas) debe evitarse ya que el uso de este instrumento está relacionado con un alto riesgo de céfalo hematoma o hemorragia intracraneal. También es preferible evitar la aplicación de electrodos al cuero cabelludo del feto para monitorear los latidos de su corazón, especialmente debido a que existen monitores externos que pueden usarse como alternativa.

Después del parto, debe obtenerse una muestra de sangre del cordón umbilical para realizar una prueba de factor de coagulación. No debe desaprovecharse esta oportunidad para tomar una muestra de sangre del cordón umbilical. Con frecuencia, esto no se realiza y posteriormente es necesario realizar una venopunción al infante, lo que puede resultar traumático y ocasionar escoriaciones o sangrado severos que requerirán tratamiento con hemoderivados. Sólo se requieren entre 0.5 y 1 ml de sangre, recolectada en tubos de citrato. No hay necesidad de tomar muestras mayores, que podrían empeorar cualquier anemia que el infante pudiera tener. Con el fin de evitar malos entendidos, debe haber un acuerdo previo claro entre los especialistas clínicos respecto a quién asumirá la responsabilidad de comunicar los resultados a los padres. Si el hospital todavía acostumbra administrar vitamina K mediante inyección intramuscular, esto deberá posponerse hasta que se conozcan los resultados de la prueba de factor o bien administrar la vitamina K por vía oral.

Después de un parto vaginal normal, no es necesaria la administración rutinaria de una dosis profiláctica de concentrado de factor de coagulación a un recién nacido con hemofilia. Sin embargo, es recomendable suministrar una infusión de concentrado de factor de coagulación si se han utilizado fórceps para facilitar el parto y, en tales circunstancias, debe preferirse el uso de productos recombinantes. Los factores de coagulación VIII y IX no cruzan la placenta, por lo que un feto no estará protegido si la madre recibe infusiones de concentrados de factor de coagulación durante

el parto. Existe un informe de un caso de infusión de factor VIII recombinante mediante cordocentesis, como protección, al iniciarse la labor de parto (Gilchrist GS et al, 2001).

Aunque es evidente que hay poco riesgo de hemorragia intracraneal después de un parto vaginal normal (Yoffe G & Buchanan GR, 1988), ésta constituye una complicación reconocida por lo que debe considerarse la posibilidad de realizar un ultrasonido del cerebro del bebé a fin de excluir dicha posibilidad.

El obstetra deberá estar conciente del riesgo de una hemorragia post parto tardía en portadoras. Es aconsejable verificar el nivel de factor unos días después del parto. La desmopresina puede resultar útil luego del parto.

Resumen

Los principales puntos relacionados con el manejo de embarazo y parto se resumen como sigue:

1. Es esencial una buena comunicación entre el centro de hemofilia y los obstetras, quienes pudieran encontrarse en otro hospital.
2. Debe verificarse el nivel basal de factor VIII (o IX) durante una fase temprana del embarazo; por ejemplo, durante la primera consulta con el obstetra, y durante el tercer trimestre (idealmente, alrededor de las 34 semanas).
3. El sexo fetal debe determinarse por ultrasonido y el obstetra debe contar con el resultado al momento del parto.
4. La cesárea no está indicada como procedimiento rutinario tan sólo debido a una posible hemofilia.
5. Se permite la anestesia epidural si el nivel de factor es mayor a 40 UI/dl.
6. No deben usarse electrodos en el cuero cabelludo fetal para monitoreo durante el parto.
7. Debe evitarse la extracción por aspiración (parto con ventosas).
8. Debe verificarse el nivel de factor en el cordón umbilical después del nacimiento.
9. La vitamina K por vía intramuscular debe posponerse hasta conocer los niveles de factor, o administrarse oralmente.
10. Si se utilizan fórceps, el recién nacido debe recibir productos recombinantes (pero éstos no deben administrarse rutinariamente).
11. Puede requerirse observación especial después del parto, incluyendo un ultrasonido del cerebro del bebé para excluir la posibilidad de hemorragia intracraneal.
12. El obstetra debe estar conciente del riesgo de hemorragia post parto tardía en portadoras. Es aconsejable verificar el nivel de factor unos días después del parto. La desmopresina puede resultar útil luego del parto.

Enfermedad Von Willebrand

El factor Von Willebrand (FvW) es una proteína codificada en el cromosoma 12 y sintetizada en las células endoteliales. El FvW se enlaza al colágeno y a las plaquetas mediante el receptor plaquetario de glicoproteína Ib y es esencial para la adhesión de las plaquetas a las células endoteliales. El FvW también se enlaza al factor VIII en forma no covalente y lo protege contra la degradación y absorción por las células endoteliales. Por lo general, la deficiencia de FvW o enfermedad von Willebrand (EvW) ocasiona hematomas fáciles, hemorragias prolongadas debidas a heridas y rasguños, epistaxis y menorragia. La EvW se hereda como un padecimiento autosómico dominante, por lo que niños de cualquier sexo pueden heredar el trastorno. Generalmente no es necesario el diagnóstico prenatal de la EvW dado que la tendencia a hemorragias es relativamente leve.

Manejo del embarazo

Mucho de lo que se ha dicho sobre el embarazo en mujeres portadoras de hemofilia también se aplica a mujeres con EvW. Para el manejo de mujeres embarazadas con EvW, es importante establecer tanto el tipo como los niveles plasmáticos de factor VIII y FvW. En general, el nivel de FvW se eleva a niveles normales hacia

el tercer trimestre y rara vez se requiere apoyo hemostático. El nivel de FvW podría no elevarse considerablemente durante el primer y aun el segundo trimestre, por lo que un aborto temprano podría estar acompañado de una hemorragia considerable. Aproximadamente 80 por ciento de todos los casos de EvW son del subtipo 1, caracterizado por bajos niveles plasmáticos de FvW, pero multímeros cualitativamente normales. Todavía no está disponible un concentrado recombinante de FvW, aunque la desmopresina tiene valor potencial para la EvW tipo 1, debido a que este medicamento puede elevar los niveles plasmáticos de FvW y factor VIII en la sangre (Mannucci PM, 1997). No obstante, los fabricantes recomiendan el uso cauteloso de la desmopresina durante el embarazo. Si bien en teoría la desmopresina es un agonista V₂ que no tiene efecto sobre las fibras lisas, existen informes de casos de labor de parto prematuro e hiponatremia, relacionados con convulsiones que parecen haber sido causados por la infusión intravenosa de desmopresina en mujeres embarazadas con EvW (Chediak JR et al., 1986). No obstante, experiencias anecdóticas no publicadas sobre el uso de desmopresina durante el embarazo sugieren que dichos sucesos adversos son poco frecuentes y que la desmopresina no debe considerarse totalmente contraindicada durante el embarazo.

La desmopresina no es útil para el tratamiento de otros tipos de EvW (2A, 2B y 3), que representan aproximadamente 20 por ciento de los casos diagnosticados. El tipo 2B de la EvW podría estar relacionado con una trombocitopenia leve y progresiva, lo que sin duda podría llevar a una primera identificación del trastorno. El nivel de FvW en EvW severa (tipo 3) nunca se eleva significativamente durante el embarazo. Si llegara a requerirse apoyo hemostático en tales casos, se necesitarán concentrados derivados de plasma que contienen FvW, ya que no existen concentrados de FvW recombinantes. Los concentrados de factor VIII de alta pureza (incluyendo los recombinantes) no contienen (o muy poco) FvW, por lo que no son de utilidad. El crioprecipitado también contiene FvW pero, dado que no es sometido a un tratamiento de inactivación viral (p. ej. tratamiento con calor), no se utiliza en el tratamiento de la EvW en países desarrollados.

Parto

Como regla general, las mujeres con EvW pueden tener un parto vaginal normal y anestesia epidural si su nivel de factor VIII (a menudo usado como marcador subrogante del nivel de FvW) es más de 40 UI/dl, y un parto por cesárea si su nivel de factor VIII es mayor a 50 UI/dl.

Diversos estudios han documentado un incremento importante en el riesgo de hemorragia post parto, tanto primaria como secundaria, en mujeres con EvW, que parece ser más elevado que en portadoras de hemofilia (Ramsahoye RH et al, 1995; Greer IA et al, 1991; Kadir RA et al, 1998). En base a estos estudios, el riesgo parece ser relativamente mayor en mujeres con EvW tipo 2, en comparación con el tipo 1, que es más común. Por ende, es prudente verificar el nivel de FvW en todas las mujeres con EvW, unos días después del parto. Una infusión de desmopresina podría estar indicada cuando los niveles decrecen significativamente inmediatamente después del parto. La desmopresina no llega a la leche materna en grandes cantidades, por lo que puede administrarse a madres que amamantan.

Es posible diagnosticar la EvW severa (tipo 3) después del nacimiento, a partir de una muestra de sangre del cordón umbilical. Sin embargo, es casi imposible diagnosticar en un recién nacido las formas más leves de EvW, que son mucho más comunes, ya que el nivel de FvW sube considerablemente durante el nacimiento, por lo que un resultado aparentemente normal podría enmascarar una forma leve de EvW. Por ende, es mejor posponer las pruebas por algunos meses, a menos que en el periodo interino se requiera una cirugía u otro procedimiento invasivo. Asimismo, debe recordarse que la expresión de la EvW también se ve afectada por el tipo sanguíneo (las personas del grupo O presentan los niveles más bajos, mientras que las del grupo AB presentan los más altos) y que esto puede desembocar en la penetración variable del fenotipo (o severidad) en una determinada familia (en contraste con la hemofilia, donde la severidad permanece constante en el seno de una misma familia).

Resumen

1. Es esencial una buena comunicación entre el centro de hemofilia y los obstetras, quienes pudieran encontrarse en otro hospital.
2. Debe verificarse el nivel basal de factor VIII y de factor Von Willebrand durante una fase temprana del embarazo; p. ej. durante la primera consulta con el obstetra, y durante el tercer trimestre (idealmente, alrededor de las 34 semanas).
3. La cesárea no está indicada como procedimiento rutinario tan sólo debido a una posible EvW.
4. Se permite la anestesia epidural si el nivel de FvW es mayor a 40 UI/dl.
5. No deben usarse electrodos en el cuero cabelludo fetal para monitoreo durante el parto.
6. Debe evitarse la extracción por aspiración (parto con ventosas).
7. Puede requerirse observación especial después del parto, incluyendo un ultrasonido del cerebro del bebé para excluir la posibilidad de hemorragia intracraneal.

El obstetra debe estar consciente del riesgo de hemorragia post parto tardía en mujeres con EvW. Es recomendable verificar el nivel de factor unos días después del parto. La desmopresina podría ser de utilidad luego del parto.

Otros trastornos congénitos de la coagulación

Ocasionalmente se encuentran mujeres con deficiencias congénitas de otros factores de coagulación.

Deficiencia de factor I

El fibrinógeno (factor I) es una proteína de 340 kD, codificada en el cromosoma 4 y sintetizada en los hepatocitos. El fibrinógeno se convierte en fibrina por la acción de la trombina durante el proceso de coagulación. El fibrinógeno es también esencial para la agregación de las plaquetas. La afibrinogenemia puede estar relacionada con menorragia, abortos recurrentes y hemorragia post parto. No obstante, con

infusiones cotidianas de concentrado de fibrinógeno (apuntando hacia un nivel general de fibrinógeno de 1 g/l) pueden lograrse resultados exitosos (Grech H et al., 1991).

Deficiencia de factor XI

El factor XI es un inhibidor de la proteasa sérica, codificado por un gen en el cromosoma 4 y sintetizado en los hepatocitos. La deficiencia de factor XI está relacionada con una tendencia a hemorragias, pero no hay correlación entre el nivel plasmático y la severidad de la hemorragia. Es muy posible que niveles menores a 15 por ciento estén relacionados con una tendencia a hemorragias, aunque es posible observar hemorragias post operatorias aun en pacientes con tan sólo una pequeña deficiencia y niveles entre 50 y 70 UI/dl. La deficiencia de factor XI es particularmente común entre judíos Asquenazí, aunque también se presenta en muchos otros grupos étnicos. La menorragia es un problema frecuente en mujeres con deficiencia de factor XI. El nivel de factor XI no se incrementa durante el embarazo, en contraste con muchos otros factores de la coagulación. Dada la naturaleza imprevisible de la tendencia a hemorragias y la poca correlación del factor XI con el nivel plasmático, el parto debe manejarse con precaución en un centro donde pueda administrarse rápidamente plasma fresco congelado, en caso necesario. En un estudio de 28 embarazos en 11 mujeres con deficiencia de factor XI, la incidencia de hemorragia post parto primaria fue de 16 por ciento (Kadir RA et al, 1998). Podría requerirse infusión profiláctica de plasma, por ejemplo para una cesárea. El crioprecipitado no contiene factor XI, pero está disponible un concentrado de factor XI liofilizado, derivado de plasma, que tiene la ventaja de haberse sometido a tratamiento de inactivación viral. No obstante, esta ventaja debe sopesarse contra la aparente trombogenicidad del concentrado. Posiblemente sea mejor reservarlo para mujeres con deficiencias severas, monitorear el nivel post infusión y mantenerlo por debajo de 100 UI/dl.

Deficiencia de factor XIII

El factor XIII mejora la estabilidad de los coágulos de fibrina al establecer enlaces covalentes entre hebras adyacentes de fibrina monomérica. La deficiencia congénita de esta proteína es muy rara, pero está relacionada con una tendencia a hemorragias muy seria, así

como con una mala cicatrización de las heridas. Los primeros informes de literatura médica sugerían que las mujeres con deficiencia de factor XIII son proclives a la infertilidad y/o a abortos recurrentes. No obstante, actualmente, en países desarrollados, en cuanto se diagnostica el padecimiento desde la infancia, se inicia un programa continuo de profilaxis con infusiones mensuales constantes de concentrados de factor XIII, a fin de evitar el problema. Es probable que con la infusión mensual constante de concentrado de factor XIII para lograr un nivel no menor a 1.5 por ciento se logren resultados satisfactorios durante el embarazo (Burrows RF et al, 2000).

Acerca del autor

El doctor Paul L.F. Giangrande (BSc, MD, FRCP, FRCPATH, FRCPC) es hematólogo asesor del Centro de Hemofilia y Unidad de Trombosis del Hospital Churchill, en Oxford, Reino Unido.

Referencias

- 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. *Obstetrical and Gynecological Survey* 55: 103-108 (2000).
- Chediak JR, Alban G, Maxey B: von Willebrand's disease and pregnancy: Management during delivery and outcome of offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 155: 618-624 (1986).
- Cheung M-C, Goldberg JD, Kan YW: Prenatal diagnosis of sickle cell anaemia and thalassaemia by analysis of fetal blood cells in maternal blood. *Nature Genetics* 14: 264-268 (1996).
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM: Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 337: 762-763 (1991).
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM: Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 343: 1069-1071 (1994).
- Forestier F, Daffos F, Galactéros F, Bardakjian J, Rainaut M, Beuzard Y: Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatric Research* 20: 342-346 (1986).
- Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Sole Y, Amiral J: Vitamin dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 53: 401-403 (1985).
- Gilchrist GS, Wilke JL, Muehlenbein LR, Danilenko-Dixon D. Intrauterine correction of factor VIII (FVIII) deficiency. *Haemophilia* 7: 497-499 (2001).
- Grech H, Majumdar G, Lawrie AS, Savidge GF. Pregnancy in congenital afibrinogenaemia: report of a successful case and review of the literature. *British Journal of Haematology* 78: 571-582 (1991).
- Greer IA, Lowe GDO, Walker JJ, Forbes CD: Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 98: 909-918 (1991).
- Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA: The obstetric experience of carriers of haemophilia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 104: 803-810 (1997).
- Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL: Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 105: 314-321 (1998).
- Ljung R, Lidgren A-C, Petrini P, Tengborn L: Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatrica* 83: 609-611 (1994).
- Mannucci PM: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 90: 2515-2521 (1997).
- Ramsahoye RH et al: Obstetric management of von Willebrand's disease: a report of 24 cases and a review of the literature. *Haemophilia* 1: 140-144 (1995).
- Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW: Haemostasis in normal pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 52: 176-182 (1984) [Figura 1].
- Tedgård U, Ljung R, McNeil TF: Reproductive choices of haemophilia carriers. *British Journal of Haematology* 106: 421-426 (1999).
- Yoffe G, Buchanan GR: Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *Journal of Pediatrics* 113: 333-336 (1988).

Glosario

Afibrinogenemia: Deficiencia congénita de fibrinógeno.

Agonista V₂: Receptor de la membrana de ciertas células, por medio del cual la desmopresina (DDAVP) puede estimular a la célula.

Amniocentesis: Prueba realizada durante el embarazo para determinar si el feto tiene defectos congénitos. Se toma fluido del saco amniótico que rodea al feto y se envía a laboratorio para su análisis.

Análisis de ADN: Examen del material del núcleo de una célula que determina la estructura de los genes y, por ende, de las proteínas.

Análisis genotípico: Examen del ADN para determinar la secuencia de un gen.

Céfalo hematoma: Hemorragia extracraneal, entre el cuero cabelludo y el cráneo, en un niño.

Células endoteliales: Células que recubren los vasos sanguíneos.

Congénito: Que existía al nacer. Se refiere a rasgos, malformaciones, enfermedades, etc. que pueden ser hereditarios o causados por factores ocurridos durante el embarazo.

Contraindicación: Cualquier síntoma o circunstancia que sugiera que no debe utilizarse un medicamento o procedimiento, por lo general debido al riesgo que éstos conllevan.

Cordocentesis: Recolección de una muestra de sangre del cordón umbilical.

Diagnóstico prenatal: Diagnóstico de trastornos genéticos durante el embarazo.

Eritrocitos: Células rojas de la sangre.

Fibrina monomérica: Forma inestable de la fibrina, que se produce cuando un coágulo empieza a formarse.

Fibrinógeno: Proteína convertida en hebras insolubles de fibrina durante el proceso de coagulación.

Hemorragia intracraneal: Hemorragia en el cerebro.

Hepatocitos: Células del hígado.

Hiponatremia: Niveles bajos de sodio.

Inhibidores de la serina proteasa: Proteínas que inhiben una clase particular de proteínas, incluyendo varios factores de coagulación.

Ligaduras covalentes: Tipo de enlaces químicos entre moléculas.

Menorragia: Periodos menstruales abundantes.

Muestra de vellosidad coriónica: Prueba realizada durante el primer trimestre del embarazo para detectar defectos genéticos en el feto. Se toma una muestra del vellosidad coriónica, un tejido de la placenta, y se envía a laboratorio para análisis.

Nivel basal de factor: Nivel inicial de un factor de coagulación en la sangre, antes del aumento fisiológico relacionado con el embarazo.

Normoblastos: Células sanguíneas rojas (eritrocitos) inmaduras.

Portadora obligada: La hija de un varón con hemofilia. Dado que hereda el cromosoma X afectado del padre, siempre será portadora.

Pruebas a portadoras: Pruebas genéticas a posibles portadoras a fin de identificar si tienen el gen capaz de causar un trastorno hereditario.

Receptor plaquetario de glicoproteína Ib: Receptor en la superficie de las plaquetas que enlaza al factor von Willebrand.

Trombogenicidad: Potencial para inducir la formación de trombos (coágulos).

Venipuntura: Inserción de una aguja en una vena a fin de extraer una muestra sanguínea.

Volumen corpuscular medio: Volumen de eritrocitos (células sanguíneas rojas).