

# Trombembolismul pulmonar asociat sarcinii - status fiziologic procoagulant

*Pulmonary thromboembolism associated with pregnancy - physiological procoagulant status*

Iulia Nicolescu  
Veselu<sup>1,2</sup>,  
Oana Alina  
Solomon<sup>2</sup>,  
George  
Alexandru  
Filipescu<sup>1,2</sup>,  
Radu  
Vlădăreanu<sup>1,2</sup>,  
Simona  
Vlădăreanu<sup>1,3</sup>

1. UMF „Carol Davila”,  
Spitalul Universitar  
de Urgență „Elias”,  
București

2. Clinica  
de Obstetrică-Ginecologie  
a Spitalului Universitar  
de Urgență „Elias”,  
București

3. Clinica de Neonatologie  
a Spitalului Universitar  
de Urgență „Elias”,  
București

Autor de corespondență:  
Dr. George Alexandru  
Filipescu  
e-mail: afilepescu@  
hotmail.com

## Abstract

*Pregnancy is a procoagulant state, at risk of developing a pulmonary thromboembolism, due to the physiological increase in coagulant factors and the decreasing of the coagulation inhibitors. These changes have the purpose to protect pregnant women from emergence bleeding in period IV. In order to prevent thrombotic events, it is important to understand the changes to set up a proper prophylactic treatment for pregnant women with an increased risk of thrombosis. It also should be understood that procoagulant status does not disappear at birth and that it remains up to 6 weeks post-partum. This article is set to present the physiological changes that occur during pregnancy at coagulation level.*

**Keywords:** thrombembolism, pregnancy, hypercoagulability, factors of coagulation

## Rezumat

*Sarcina reprezintă o stare procoagulantă cu risc de dezvoltare a trombembolismului pulmonar, prin creșterea fiziologică a factorilor procoagulanți și prin scăderea factorilor inhibitori ai coagulării. Aceste modificări au rolul de a proteja gravida de apariția hemoragiei în periodul IV. Pentru a putea preveni evenimentele trombotice, este important să fie înțelese modificările apărute, astfel încât să se instituie un tratament profilactic adecvat gravidelor cu risc crescut de tromboză. De asemenea, trebuie înțeles faptul că statusul procoagulant nu dispare odată cu nașterea și că acesta se menține până la șase săptămâni post-partum. Articolul prezent își propune să prezinte modificările fiziologice apărute în sarcină la nivelul coagulării.*

**Cuvinte-cheie:** trombembolism, sarcină, hipercoagulabilitate, factori ai coagulării

## Introducere

Trombembolismul pulmonar (TEP) reprezintă o cauză majoră de deces matern în țările dezvoltate, cu o incidență calculată de aproximativ 317000 de decese, în pofida măsurilor de profilaxie antitrombotică.

Riscul de dezvoltare a trombembolismului pulmonar la gravide este de 10 ori mai mare decât la femeile din populația generală, fiind de asemenea și cea mai comună cauză de mortalitate maternă, cu o incidență de 1,08 din 100000<sup>(1)</sup>.

Sarcina este o stare procoagulantă, ca urmare a modificărilor fiziologice care influențează atât coagularea, cât și fibrinoliza.

Aceste modificări au rolul de a preveni hemoragiile în timpul nașterii și în periodul IV, cât și să asigure o bună funcționare a sistemului placentar, dar au și dezavantajul de a crește riscul de apariție a TEP atât pe parcursul sarcinii, cât și post-partum.

Diagnosticul clinic al TEP în sarcină este încă dificil de pus, mai ales din cauza tuturor modificărilor survenite în timpul sarcinii, care pot simula simptomele TEP.

Ghidurile actuale sugerează că, în momentul suspiciunii unui TEP, trebuie început imediat tratamentul, până la diagnosticul de certitudine, din cauza riscului crescut de deces matern<sup>(2)</sup>.

## Modificări fiziologice ale coagulării determinate de sarcină

În sarcină, hemostaza se modifică în mod fiziologic prin creșterea concentrației factorilor de coagulare concomitent cu scăderea concentrației factorilor anticoagulanți și cu procesul de fibrinoliză, astfel încât acesta devine o stare procoagulantă care previne hemoragiile din periodul IV.

În timpul sarcinii, riscul de tromboză crește cu 0,5-3%, în comparație cu femeile din populația generală, această creștere fiind determinată de modificările fiziologice ale factorilor de coagulare-hipercoagulabilitate, de staza sanguină care afectează structura endoteliului vascular și de concentrația mare de oxid nitric ce determină vasodilatația<sup>(3)</sup>. Triada lui Virchow (hipercoagulabilitate, leziuni endoteliale, stază vasculară) este prezentă în sarcină, determinând riscul crescut de dezvoltare a trombembolismului pulmonar la femeile gravide. De asemenea, în timpul unei sarcini normale, se poate observa o creștere fiziologică a activității unor diferiți factori implicați în coagulare (de exemplu, factorul VII și factorul VIII). Pe lângă această creștere, apare o scădere a factorilor anti-trombotici, precum proteina S și creșterea nivelului seric al inhibitorului activatorului de plasminogen (PAI), având ca efect apariția unui status procoagulant în sarcină.

Primit:  
10.02.2017  
Acceptat:  
6.03.2017

Trombocitopenia este cea mai frecventă modificare hemostatică observată în timpul sarcinii<sup>(4)</sup>. S-a observat că, la aproximativ 10% din gravide, ultimul trimestru de sarcină asociază o trombocitopenie determinată de apariția fiziologică a hemodiluției. Creșterea volumului mediu trombocitar sugerează o stare compensatorie determinată de distrugerea progresivă a trombocitelor<sup>(5)</sup>. Concentrația serică crescută a derivaților de tromboxan A2 și a  $\beta$ -tromboglobulinei (este crescută în peretele arterelor spiralate și în spațiul intervilos al placentei) în trimestrul al III-lea de sarcină reprezintă o dovadă suplimentară a activării plachetare *in vivo*<sup>(6)</sup>.

Fibrinogenul crește semnificativ în sarcină, ajungând la valori mai mari de 600 mg/dl spre sfârșitul trimestrului al III-lea de sarcină<sup>(7)</sup>. Având în vedere hemodiluția fiziologică, se poate afirma că fibrinogenul la sfârșitul sarcinii poate ajunge la o valoare dublă față de negravidă. Imediat post-partum, nivelul seric al fibrinogenului crește, ajungând la o valoare normală la 3-4 săptămâni de la naștere.

Factorii coagulării suferă modificări atât în timpul sarcinii, cât și post-partum<sup>(8)</sup> (tabelul 1).

Factorii implicați în inhibarea fibrinolizei sunt modificați în sarcină<sup>(8)</sup> (tabelul 2).

Fibrinoliza în sarcină este redusă în mod fiziologic prin modificări apărute în nivelul seric al factorilor

inhibitori ai fibrinolizei, aceasta începând să revină la normal după delivrență.

Activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) scade în sarcină. Activitatea t-PA este influențată de nivelul seric crescut al inhibitorului activatorului plasminogenului PAI-1 (eliberat de celulele endoteliale) și al inhibitorului activatorului plasminogenului PAI-2 (este produs doar de placenta).

Nivelul seric al PAI-2 la termen este de 25 de ori mai mare față de negravidă<sup>(9)</sup>. Post-partum, t-PA și PAI-1 încep să revină la valori normale la cinci săptămâni post-partum; PAI-2, fiind produs exclusiv de placenta, se regăsește doar la femeile gravide<sup>(10)</sup>. Placenta, fiind unica sursă de PAI-2, determină apariția unei relații direct proporționale între nivelul seric al PAI-2 și greutatea fătului la naștere<sup>(11,12)</sup>. Proteina C și Proteina S sunt factori dependenți de vitamina K, ambele fiind sintetizate în ficat. Proteina S circulă 40% sub formă liberă și 60% legată de o proteină, acesta fiind cofactorul Proteinei C, amplificându-i rolul anticoagulant, și anume crește efectul proteolitic asupra factorului V activat și asupra factorului X activat<sup>(13)</sup>. Nivelul seric al Proteinei C nu este modificat în sarcină, în schimb rezistența față de Proteina C activată este crescută, motiv pentru care apare o creștere compensatorie a factorului Von Willebrand. Activarea Proteinei C este

**Tabelul 1** Modificarea factorilor coagulării

Factori ai coagulării	Nivel
Factor Von Willebrand	↑
Fibrinogen	↑↑
II	↑
V	nu este influențat
VII	↑
VIII	↑
IX	nu este influențat
X	↑
XI	↓
XII	↑
XIII	↑/↓
Prekalicreină	nu este influențat
Kiminogen cu greutate moleculară mare	nu este influențat

**Tabelul 2** Factorii implicați în inhibarea fibrinolizei

Inhibitori ai coagulării	Nivel
Antitrombina	nu este influențat
Proteina C	nu este influențat/crește rezistența la proteina C
Proteina S	↓
Cofactorul II al heparinei	↑
Fragmentul 1 al protrombinei	↑
Fragmentul 2 al protrombinei	↑
Complexele TAT	↑
Fibrinopeptidul A	↑
D-Dimeri	↑
Complexele PAP	↑
t-PA	↓
TAFI	↑
PAI - 1	↑
PAI - 2	↑
Trombomodulină	↑
Prođuși de degradare a fibrinei	↑

realizată de factorul X activat și de complexul trombomodulină-trombină (trombomodulina reprezintă receptorul trombinei de la nivelul celulelor endoteliale). Trombina legată de trombomodulină (nivel seric crescut în sarcină) nu are efect procoagulant<sup>(14)</sup>.

D-Dimerii cresc semnificativ în sarcină, motiv pentru care nu se pot utiliza în excluderea apariției tromboembolismului pulmonar la gravidele/lehuzele care au simptomatologie sugestivă de embolie pulmonară.

Inhibitorul fibrinolizei activabil de către trombină (TAFI), crește în sarcină, cu un nivel maxim în săptămânile 35-39 și scade rapid la 24 de ore după naștere<sup>(8)</sup>. S-a constatat că nivelul seric de TAFI se corelează cu vârsta maternă<sup>(15)</sup>.

### Modificări fiziologice procoagulante post-partum

Activitatea procoagulantă crește semnificativ în momentul delivrenței, prin eliberarea de factori trombo-plasmatici de la nivelul unității utero-placentare. De asemenea, s-a observat că statusul procoagulant în

perioada puerperală este asemănător cu statusul indus de intervențiile chirurgicale majore.

În timpul delivrenței, nivelul seric de trombocite scade ușor, urmând ca la 2-5 zile post-partum să apară o trombocitopoeză compensatorie<sup>(16)</sup>.

Antitrombina (AT) crește după delivrență, rămânând crescută pentru cel puțin două săptămâni post-partum. De asemenea, apare o creștere a nivelului seric al Proteinei C în primele trei zile post-partum<sup>(17)</sup>. Proteina S totală și Proteina S liberă cresc. Proteina S totală revine la valori normale la o săptămână post-partum, iar nivelul seric de Proteina S liberă poate fi crescut până la opt săptămâni post-partum<sup>(18)</sup>. Complexele TAT și fragmentele 1 și 2 ale protrombinei au niveluri serice crescute în periodul IV.

Vârful de activitate trombocitară și de coagulare apare imediat în periodul IV, pe când vârful de fibrinoliză apare în primele trei ore de la delivrență, fiind demonstrat de creșterea D-Dimerilor<sup>(19)</sup>. Fibrinoliza și coagularea revin la parametri normali la trei săptămâni post-partum, când riscul de tromboembolism pulmonar

determinat de hipercoagulabilitatea indusă de sarcină este mult redus.

## Concluzii

Trombembolismul pulmonar reprezintă o cauză majoră de deces matern, dat fiind statusul fiziologic procoagulant determinat de sarcină. Statusul procoagulant din sarcină se datorează creșterii nivelului seric al factorilor procoagulanți și scăderii fibrinolizei, precum și factorilor cu rol în inhibarea coagulării. Din

cauza riscului crescut de deces matern, înțelegerea modificărilor procoagulante fiziologice apărute în sarcină, alegerea corectă a metodelor de diagnostic al tromboembolismului pulmonar, tromboprofilaxia și managementul terapeutic au un rol vital. Discrepanța dintre ghidurile internaționale în ceea ce privește managementului TEP în sarcină subliniază necesitatea studierii în profunzime a modificărilor procoagulante apărute în sarcină, a factorilor de risc, a metodelor de diagnostic și a managementului abordat. ■

## Bibliografie

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: Green-top guideline No. 37a. RCOG Press, 2015.
- Ramsay R, Byrd L, Tower C, James J, Prescott M, Thachil J. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Br J Haematol*, 2015;170:727-8.
- Carol JJ. Role of endothelial cell in coagulation. *Adv Med Lab Prof*, 1996;8(1):10-8.
- Bonnar J. „Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy”. In: Bloom AL, Thomas DP, edit. *Haemostasis and Thrombosis*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987:570-84.
- Douglas JT, Shah M, Lowe GD, Belch JJ, Forbes CD, Prentice CR. Plasma fibrinogen and  $\beta$ -thromboglobulin in pre-eclampsia and pregnancy hypertension. *Thromb Haemost*, 1982;47:54-5.
- Fitzgerald DJ, Mayo G, Catella F, Entman SS, Fitzgerald GA. Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platelets. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;157:325-30.
- Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78:399-405.
- Mitran M, Georgescu C, Vlădăreanu S. Hipercoagulabilitatea în sarcină. Modificări adaptative și patologice. *Ginecologia.ro*, 2015;7(1):20-5.
- Kruihof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:460-6.
- Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in the normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*, 1992;80:132-7.
- De Boer K, ten-Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:95-100.
- Comeglio P, Fedi S, Liotta AA, Cellai AP, Chiarantini E, Prisco D, et al. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb Res*, 1996;84:199-202.
- Nanu D. Tratamentele anticoagulante în sarcină, *Obst-Ginec LIV*, 2009:129-36.
- Chetaille P, Alessi MC, Kouassi D, Morange PE, Juhan-Vague I. Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost*, 2000;83:902-5.
- Bouma BN. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Tromb Haemost*, 2003;1:1566.
- Dahlstrom BL, Nesheim BI. Post-partum platelet count in maternal blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1994;73:695-7.
- Gonzales R, Alberca J, Vicente V. Protein C levels in late pregnancy, post-partum and in women on oral contraceptives. *Thromb Res*, 1985;39:637-40.
- Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*, 1999;81:527-31).
- Gerbası FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1990;75:385-9.
- Gerbası FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1990;75:385-9.