

Complicaciones gestacionales y trombofilia

Pregnancy complications and thrombophilia

Grand BE⁽¹⁾

⁽¹⁾Departamento Materno Infantil. División Obstetricia.
Hospital "Juan A. Fernández"
Facultad de Medicina. U.B.A.

bgrand@arnet.com.ar

Fecha de recepción: 28/03/2016
Fecha de aprobación: 14/04/2016



YO OPINO

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 1: 70-98
Enero - Abril 2016

Palabras clave: trombofilia hereditaria,
pérdidas recurrentes de embarazo,
síndrome antifosfolípido obstétrico.

Keywords: hereditary thrombophilia,
recurrent pregnancy loss,
obstetric antiphospholipid syndrome.

Resumen

El embarazo es un estado protrombótico. Una exageración patológica de este estado de hipercoagulabilidad ha sido postulada como una probable causa de las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta. Estos problemas incluyen complicaciones tempranas como los abortos recurrentes tempranos y complicaciones tardías como la muerte fetal, preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino y desprendimiento placentario. El riesgo de estas complicaciones puede ser mayor en presencia de una trombofilia adquirida o hereditaria. La trombofilia adquirida más importante es el Síndrome Antifosfolípido (SAF). Actualmente no está indicado de rutina solicitar la trombofilia hereditaria en complicaciones del embarazo fuera del tromboembolismo venoso.

La dosis baja de aspirina y heparina de bajo peso molecular (HBPM) ha mostrado ser efectiva en el tratamiento del SAF mejorando la tasa de recién nacidos. Sin embargo su uso en el caso de trombofilia hereditaria no está bien establecido y se aguarda el resultado de estudios en curso sobre el uso de HBPM en trombofilia hereditaria y pérdida recurrente de embarazo (ALIFE 2).

Otros estudios no mostraron beneficio del uso de HBPM en mujeres con abortos recurrentes tempranos sin trombofilias.

Los estudios futuros están dirigidos al uso de heparina en mujeres con complicaciones mediadas por placenta, seleccionadas por su evento gestacional previo y no por la trombofilia.

Abstract:

Pregnancy is a prothrombotic state and a pathological exaggeration of this hypercoagulability has been linked to placenta mediated complications. These problems include both early (recurrent miscarriages) and late placental vascular complications (fetal loss, pre-eclampsia, placental abruption and intra-uterine growth restriction). The risks of these complications can be higher in the presence of an acquired or inherited thrombophilia. The most commonly reported form of acquired thrombophilia is the antiphospholipid syndrome (APS). At present routine screening of inherited thrombophilia in these disorders are not recommended in the absence of venous thromboembolism. Low dose of aspirin and low molecular weight

heparin (LMWH) have proven their effectiveness in increasing live birth rates in the setting of the APS. However their use in the context of inherited thrombophilia and pregnancy complications is not well established. The results of an ongoing trial of LMWH in women with recurrent pregnancy loss and hereditary thrombophilia are being waiting (ALIFE2). There is however no benefit of LMWH treatment in preventing recurrent miscarriage in women without thrombophilia. Future research is directed for the use of heparin in women with pregnancy complications mediated by placenta, selected by previous pregnancy outcome and not by thrombophilic defect.

Marco histórico y nacimiento del paradigma trombótico:

El embarazo es un estado protrombótico y el incremento patológico de esta hipercoagulabilidad ha sido frecuentemente relacionado a las pérdidas del embarazo y a las complicaciones mediadas por la placenta.⁽¹⁾ Las primeras descripciones por los hematólogos sobre la relación de una prueba de coagulación con complicaciones obstétricas llevan ya más de 30 años. Nilsson y col.⁽²⁾ describieron en 1975 la asociación de muertes fetales intrauterinas con la presencia de un anticoagulante circulante que llamaron “antitromboplastina”. Se postuló entonces que los abortos y otras complicaciones obstétricas podrían

ser una expresión más de la tendencia trombótica. En las placentas de las pacientes se observó la presencia de infartos extensos, necrosis fibrinoide, ateromatosis aguda y trombos intraluminales a nivel de las arterias espirales. Como consecuencia de la lesión vascular había alteración del flujo placentario y daño fetal.^(3,4) Muchas de estas mujeres habían tenido también como manifestación clínica una trombosis venosa. Esta asociación de una trombosis y/o una complicación obstétrica con una alteración de laboratorio, que es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, se define por primera vez en 1983 como Síndrome Antifosfolípido (SAF). El SAF se reclasifica en 2004 en Sydney y se publica en 2006 por Miyakis y col.⁽⁵⁾ **Cuadro 1.**

Cuadro 1: Actualización de los Criterios de Clasificación del Síndrome Antifosfolípido (SAF)

Criterios clínicos/obstétricos	Criterios de laboratorio
• Trombosis vascula arterial o venosa	• Anticoagulante lúpico (AL)
• Morbilidad obstétrica	• Anticuerpos anticardiolipina Ig G e Ig M (> 40 U o > 99° percentilo)
1 muerte fetal de > de 10 semanas de gestación	• Anticuerpos anti-b2 Glicoproteína I Ig G e Ig M (o > 99° percentilo)
3 ó más abortos recurrentes < 10 semanas de gestación	<i>Presentes en 2 ocasiones con diferencia de 12 semanas</i>
Nacimiento prematuro < 34 semanas de gestación por preclampsia u otra causa de insuficiencia placentaria	

Adaptado de Miyakis et al JHT, 2006

Hasta ese momento la trombosis era la base fisiopatológica que explicaba las complicaciones obstétricas y los abortos recurrentes. Esta fue la hipótesis inicial sobre la cual se basaron para intentar los primeros tratamientos con heparina en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos. Fue Rosove y col.⁽⁶⁾ quienes reportaron varios casos de tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) en 1990 y luego en 1996, Kutteh⁽⁷⁾ y Rai y col.⁽⁸⁾ publicaron los primeros ensayos clínicos randomizados en mujeres con abortos recurrentes y anticuerpos antifosfolípidos (los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I no estaban incluidos), comparando aspirina contra HNF y aspirina, esta última rama fue significativamente más efectiva que la aspirina sola. Esta indicación fue incluida como 1A por el American College of Chest Physicians (ACCP) en el Chest de 1998.⁽⁹⁾

¿Cuándo se habla por primera vez de trombofilia? El término trombofilia lo introduce O. Egeberg en 1965 cuando se descubre la Antitrombina y lo hace en su trabajo titulado: “Trombofilia causada por una deficiencia de antitrombina sanguínea”.⁽¹⁰⁾ Luego se descubren otras trombofilias hereditarias como la deficiencia de la Proteína S y Proteína C. En 1994 se descubre el Factor V Leiden (FVL) y dos años después la mutación en el gen de la protrombina G20210A (PTG20210A). Es importante destacar que el término trombofilia fue utilizado para relacionar el incremento del riesgo trombótico venoso asociado a la deficiencia o mutación de un componente sanguíneo. Estas mutaciones genéticas se conocen en el medio del desarrollo del proyecto del genoma humano (PGH) que se inauguró en el año 1990 y se completó en el 2000. Conocer la secuencia completa del genoma humano puede tener mucha relevancia en cuanto a los estudios de biomedicina y de genética clínica, desarrollando el conocimiento de enfermedades poco estudiadas, nuevas medicinas y diagnósticos más confiables y rápidos. Sin embargo, descubrir toda la secuencia génica de un organismo no nos permite conocer su fenotipo. Como consecuencia, la ciencia de la genómica no podría hacerse cargo, en la actualidad, de todos los problemas éticos y sociales que ya están empezando a ser debatidos. Por eso el PGH necesita una regulación legislativa relativa al uso del conocimiento de la secuencia genómica, que adecuadamente manejada no tendría por qué ser un impedimento en su desarrollo. El uso de ese conocimiento genético

debe ser responsable. Esto se ve con más claridad en los últimos años. Sin embargo, en los noventa el entusiasmo por el descubrimiento de varios polimorfismos protrombóticos sumado a los antecedentes de los hallazgos en el SAF obstétrico y la falta de respuesta médica a las complicaciones obstétricas, hizo que se empezara a relacionar o a buscar la asociación de las trombofilias hereditarias con las pérdidas recurrentes de embarazo y la patología vacuoloplacentaria. Comienzan a surgir datos epidemiológicos como los trabajos de Kupfermic y col.⁽¹¹⁾ en 1999 y Preston y col.^(12, 13) en 1994 y 1996. Los estudios iniciales retrospectivos, sobreestimando el nivel de riesgo, mostraron una asociación entre trombofilia hereditaria muerte fetal y preeclampsia severa que no es confirmada en estudios recientes.⁽¹⁴⁾ En el estudio EPCOT⁽¹³⁾: *European Prospective Cohort on Thrombophilia* se evaluó el riesgo de muerte fetal en mujeres con trombofilia familiar sin antecedentes previo de muerte fetal y concluyeron que si bien el riesgo estaba levemente aumentado, la posibilidad de una buena evolución era similar en ambos grupos con y sin trombofilia hereditaria. Se inicia así, un periodo de numerosas publicaciones sobre este tema en revistas de alto impacto.⁽¹¹⁻¹³⁾ Se extrapolan los beneficios observados para el SAF y se comienzan a reportar estudios terapéuticos con antitromboticos como la heparina, con el objetivo de prevenir complicaciones gestacionales relacionadas con la trombofilia hereditaria. Sanson y col.⁽¹⁵⁾ publican una revisión sobre la seguridad del uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en embarazo y Brenner y col.⁽¹⁶⁾ reportan el tratamiento con enoxaparina en mujeres con abortos recurrentes y trombofilia hereditaria, usando como grupo control el embarazo anterior. El manejo clínico de mujeres con historia clínica de pérdidas recurrentes del embarazo (PRE) y otras complicaciones obstétricas (CO) como la muerte fetal intrauterina (MF), preeclampsia severa (PE), la restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y el desprendimiento prematuro de placenta (DPP) es un desafío para el área obstétrica debido a la escasa terapéutica disponible basada en la evidencia y la dificultad que representa la realización de estudios en esta población. Se suma, a su vez, la tremenda carga emocional de la mujer con estas complicaciones quien demanda una respuesta al profesional. La posibilidad de ofrecer una alternativa terapéutica preventiva, aunque no

basada siempre en la evidencia, pero con probables efectos biológicamente favorables y un mínimo de daño ha hecho que en muchas situaciones, se sugiera el manejo de estas complicaciones gestacionales con drogas antitrombóticas. Una importante evidencia de este enfoque es la sugerencia dada por el ACCP en sus recomendaciones para el uso de drogas anti-trombóticas en el embarazo. Las sexta (2001)⁽¹⁷⁾ y séptima (2004)⁽¹⁸⁾ ediciones del ACCP ya incorporan la sugerencia de estudiar la trombofilia hereditaria en mujeres con 3 o más pérdidas recurrentes del primer trimestre y/o una o más del segundo trimestre, a mujeres con PE severa o RCIU previo o DPP y de ser positiva sugiere el manejo con aspirina y HNF o HBPM. No había estudios epidemiológicos con gran número de pacientes ni estudios prospectivos de cohorte adecuadamente diseñados. El tratamiento se controló contra controles históricos o contra el mis-

mo paciente en su embarazo anterior y en aquellos que eran randomizados tenían sesgos importantes y no eran estudios registrados. Si bien el nivel de recomendación fue 2 C, estas recomendaciones influyeron en forma importante en la práctica diaria del manejo de mujeres con complicaciones gestacionales.

Yo opino que es importante tener en claro que nunca hubo una evidencia firme que las trombofilias hereditarias fueran la causa de las complicaciones gestacionales y que tampoco se contaba con estudios randomizados adecuados que confirmaran la efectividad de la heparina en trombofilia hereditaria como para universalizar dicho tratamiento. Podemos decir que el paradigma trombótico como causa de complicaciones gestacionales en el caso de las trombofilias hereditarias creció sobre bases empíricas y con estudios epidemiológicos metodológicamente pobres hasta aproximadamente el año 2010. **Cuadro 2**

Cuadro 2: Historia de la trombofilia hereditaria (TH) y su asociación con complicaciones gestacionales

- En 1965, Egegerg⁽¹⁰⁾ reporta familia con déficit de Antitrombina. Sugiere el término TROMBOFILIA. *Throm Diath Haemorrh* 1965; 13:516-530
- En 1980 se describen las deficiencias de PC y PS
- En 1994 se descubre el FVL
- En 1996, se descubre la Mutación PT G20210A
- Basados en el SAF obstétrico, se traslada el estudio de TH a las complicaciones obstétricas. Preston Lancet 1996⁽¹²⁾ y Kupfermic NEJM1999⁽¹¹⁾
- Las Ediciones del ACCP 2001⁽¹⁷⁾ y 2004⁽¹⁸⁾ sugieren estudiar las TH en complicaciones gestacionales y tratarlas: Grado de Recomendación 2C
- Proyecto genoma humano, 1990-2000. Prudencia al solicitar estudios genéticos.
- De 2001 a 2009: estudios con HBPM sin grupo control, control histórico o su propio embarazo anterior, no registrados y metodológicamente pobres
- Guías BJH 2010⁽²⁸⁾ y ACCP 2012⁽³⁰⁾ desaconsejan el estudio de TH.
- A partir de 2010: estudios prospectivos cohorte observacionales e inicio de ensayos clínicos (www.trial.com) con el objetivo de evaluar beneficio o no de heparina en mujeres con complicaciones obstétricas algunos con TH otros sin TH y otros con y sin TH.
- ALIFE 2⁽⁷⁴⁾ en Curso 2016: Estudio de HBPM vs placebo en aborto recurrente y TH.

Otro aspecto importante a considerar es la incorporación al estudio de las trombofilias una serie de polimorfismos como el polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G) y la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), ambos con alta prevalencia en la población con lo cual se sobrediagnostica la trombofilia. Las guías del ACCP nunca sugirieron su inclusión al estudio de trombofilia. La solicitud de estas trombofilias de bajo riesgo, alta prevalencia y sin evi-

dencia sigue siendo una práctica de rutina en algunos grupos de profesionales, tal como lo describen Davenport y col.⁽¹⁹⁾, quienes señalan que hay: una falta de adherencia a las guías y consensos, una solicitud de estudios inadecuados y la indicación por algunos profesionales el tratamiento con heparina a mujeres con la variante termolábil de la MTHFR. Todos estos antecedentes confirman que es de suma importancia que los hematólogos definitivamente dejen en claro qué trombofilias hay que estudiar y cuáles no.

¿Qué trombofilias estudiar?

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (AAF)

El SAF es una trombofilia adquirida. Es un estado protrombótico que se asocia a un incremento en la generación de trombina y daños trombóticos placentarios. Se define por la presencia de un criterio de laboratorio y de uno clínico u obstétrico. Los únicos estudios de laboratorio que deben efectuarse para definir el SAF son: el anticoagulante lúpico (AL); los anticuerpos anticardiolipina Ig G e Ig M (AAC) y los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína Ig G e IgM (AA β 2GPI). Los criterios obstétricos para su definición son 3 ó más pérdidas de embarazo de menos de 10 semanas de gestación o una muerte fetal de más de 10 semanas de gestación o uno o más nacimientos prematuros de menos de 34 semanas de gestación, de neonatos morfológicamente normales debido a pre-eclampsia o eclampsia severa o insuficiencia placentaria severa. **Cuadro 1.**⁽⁵⁾

El SAF es una causa tratable de aborto recurrente. Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las complicaciones obstétricas pueden ser trombóticos o no trombóticos. Inicialmente en mujeres con AAF la trombosis placentaria fue la hipótesis principal planteada para investigar el potencial beneficio en el uso de antitrombóticos como la aspirina y/o heparina. Los primeros estudios en mujeres con AAF y antecedentes de abortos recurrentes describieron una tasa de recién nacidos sin tratamiento del 10%, incrementándose a 42% con bajas dosis de aspirina y a 71% con el uso de HNF y AAS.⁽⁸⁾

En la actualidad los criterios clínicos y de laboratorio del SAF obstétrico están siendo cuestionados. Los bajos títulos de AAC y/o AA β 2GPI, los percentilos menores a 99 y/o ciertos criterios obstétricos como 2 abortos recurrentes, 3 abortos no consecutivos, preeclampsia tardía, parto prematuro o el fallo de implantación luego de 2 o más intentos de fertilización *in vitro* no son de SAF. Por lo tanto si no cumple los criterios de SAF estaríamos hablando de complicaciones gestacionales asociadas a la presencia AAF. **Yo opino** que este concepto es importante porque los criterios de SAF fueron hechos con fines de investigación y definen pronóstico, sino no es SAF. Aquellas mujeres que tienen SAF obstétrico tienen un riesgo mayor de PE, mayor mortalidad neonatal e incremento de complicaciones tromboembólicas y peor respuesta al tratamiento. A veces, en la práctica clínica, las decisiones nos

llevan a tomar conductas terapéuticas en pacientes que no cumplen todos los criterios (ej: pacientes con sólo dos abortos recurrentes o títulos bajos de anticuerpos). En nuestra experiencia en mujeres que no poseen enfermedades autoinmunes suele verse una gran variabilidad en las determinaciones del AL^(20, 21) y los títulos de anticuerpos suele ser bajos o normales. Es por esta razón que es importante que cada centro que trabaja con esta población saque sus rangos normales y percentilo 99.^(22,23) Cohen y col.⁽²⁴⁾ recientemente han publicado su experiencia en mujeres con complicaciones obstétricas que no cumplen con criterios diagnósticos de SAF y concluyen que es importante tener en cuenta este grupo de pacientes hacer su seguimiento y observar la evolución pero que por el momento no es aplicable a este grupo de pacientes el mismo pronóstico que a aquel que cumple correctamente los criterios de SAF. Nuestro grupo coincide en que es necesario una revisión de los criterios de SAF obstétrico.^(25, 26)

TROMBOFILIA HEREDITARIA:

Las trombofilias hereditarias son comunes en la población caucásica con una prevalencia de hasta el 15%. Los estudios de trombofilia hereditaria incluyen: la deficiencia de antitrombina, proteína S y C, y las mutaciones con ganancia de función que son PTG20210A y RPCA/FVL que afectan o bien la vía anticoagulante o la procoagulante respectivamente. Su hallazgo en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo no prueba que sea la causa. Si bien algunos laboratorios incorporan al panel de estudio los polimorfismos de MTHFR 677/TT y PAI-1 4G/5G, estos no son incluidos en las revisiones recientes porque su asociación con complicaciones gestacionales no está establecida. Los extensos estudios recientes prospectivos de cohorte encontraron un muy bajo índice de asociación para las trombofilias hereditarias en relación con estudios más antiguos o estudios casos control con bajo número de pacientes. Puede decirse que su asociación con complicaciones gestacionales es controvertida. Rodger y col.⁽¹⁴⁾ en un meta-análisis reciente concluye que las mujeres que son portadoras de FVL o PTG20210A no presentan un incremento de riesgo de PE, DPP o riesgo de recién nacido con peso bajo para edad gestacional; sólo observó un incremento absoluto de riesgo de pérdida de embarazo en portadores de FVL.⁽²⁷⁾

Tabla 1: Trombofilia hereditaria y complicaciones mediadas por placenta.

Resultado N (%)	Sin TF (n=6836)	Con FVL y/o FII (n=507)	RR (IC95%)	aRR (IC95%)
Cualquier complicación	768 (11.23)	59 (11.64)	1.04 (0.81- 1.33)	1.07 (0.83- 1.37)
Bajo peso	469 (6.93)	36 (7.20)	1.04 (0.75-1.44)	1.03 (0.75-1.43)
Edad gestacional				
Preeclampsia	212 (3.10)	17 (3.35)	1.08 (0.66-1.76)	1.14 (0.70-1.85)
Abrupto placentae	64(0.94)	3(0.59)	0.63 (0.20-2.00)	0.60 (0.19-1.91)
Pérdida embarazo	80(1.17)	6(1.18)	1.01 (0.44-2.31)	1.02 (0.45-2.34)

Adaptado de Rodger M et al. *J Throm Haemost* 2014; 14:469-78

Yo opino que no se midió el impacto que podría tener sobre los pacientes la posibilidad de detectar una trombofilia hereditaria asociada a la complicación gestacional y se indicó estudiar a todas las mujeres. Con el curso del tiempo se desalienta su estudio hasta poder contar con la evidencia que el tratamiento con heparina es efectivo, así lo destacan las guías Británicas.⁽²⁸⁾

Es así como los dos últimos consensos del ACCP 2008⁽²⁹⁾ y 2012⁽³⁰⁾ no sugieren su estudio. Su solicitud debe efectuarse en base a los beneficios que se le pueden ofrecer a quien se estudia; hay que tener en cuenta que no es un estudio de rutina.

HOMOCISTEINA:

Hay controversia sobre su inclusión en el estudio de las mujeres con abortos recurrentes.⁽³¹⁻³³⁾ En la actualidad la mayor parte de las mujeres ya llegan medicadas con ácido fólico y los niveles suelen ser normales. En una presentación personal observamos en mujeres que ingresaban para estudiarse por antecedentes de abortos recurrentes y estaban sin tomar ácido fólico, que los niveles de homocisteína eran superiores al grupo control normal.⁽³⁴⁾ Nosotros incluimos su estudio y de hallarse elevada incrementamos la dosis de ácido fólico o agregamos complejo vitamina B.

DOSAJE DE FACTOR VIII:

La persistencia elevada de FVIII ha sido descripta asociada a complicaciones gestacionales por algu-

nos autores, las Guías y Consensos no incluyen su estudio y en particular las Guías de la SAH aclaran por qué no incluirlo.³¹ En nuestra experiencia hemos tenido 2 cuadros severos de TEV asociado con elevación persistente de FVIII (>200U) y un caso de pérdida recurrente de embarazo. En ocasiones solicitamos dicha determinación.

¿Qué trombofilias no estudiar y porque?

POLIMORFISMOS:

No está indicado el estudio del Polimorfismo del PAI (frecuencia en la población: 50% 4G/5G y 25% 4G/4G) ni el de la MTHFR C667T (frecuencia en la población: 40% heterocigota y 10% homocigota). Los mismos no incrementan el riesgo trombótico. No sólo no hay evidencia para su estudio, sino que las Guías de la SAH⁽³¹⁾, el consenso de FASGO⁽³²⁾ y Latinoamericano de Medicina Reproductiva⁽³³⁾ publicados en 2015 refuerzan el tema de no estudiarlos. Recientemente la Sociedad de Medicina Materno Fetal⁽³⁵⁾ y de Genética⁽³⁶⁾ se refirió puntualmente a no incluir la MTHFR. Otros autores como Branch³⁷ hacen referencia sobre la preocupación por recibir mujeres tratadas con heparina por ser heterocigotas para la MTHFR.

Yo opino que no hay argumento que justifique su estudio. Quien solicite un estudio de trombofilia hereditaria tiene que saber por qué lo pide, qué hará con los resultados e informar adecuadamente al paciente antes de solicitarlo. Hay situaciones en las cuales el

solicitarlo puede llevar a la estigmatización del paciente, indicar estudios familiares innecesarios⁽³⁸⁾ e indicaciones médicas no adecuadas.⁽³⁹⁾

Tabla 2: Trombofilias hereditarias sin evidencia y/o de bajo riesgo argumentos en contra de su solicitud y su fundamentación

Argumento	Fundamentación
Argumento Científico	Falta de evidencia científica Son estudios hereditarios. La sociedades Científicas, Guías y Consensos no los recomiendan.
Argumento psicológico-social	Estigmatización “soy trombofilica”. Afectación del grupo familiar. Estudios familiares y a menores. Revelación de paternidad. Problemas laborales, obra social, seguros. Miedos a nuevos embarazos.
Argumento médico	Indicación de tromboprofilaxis innecesaria. Solicitud de estudios a familiares sanos Inadecuada contraindicación de anticoncepción. ¿Mayor número de cesáreas y/o anestias generales por estar medicada con heparina?

HIPOFIBRINOLISIS, PRUEBA DE LISIS DE EUGLOBULINAS PRE Y POST ISQUEMIA Y OTRAS PRUEBAS GLOBALES:

Gris y col.⁽⁴⁰⁾ en 1994 observaron en mujeres con abortos tempranos recurrentes una alteración en la actividad fibrinolítica que fue definida por el hallazgo de un acortamiento en la prueba de la lisis de euglobulinas e investigaron el efecto de enoxaparina y una sustancia similar a la fenformina sobre esta prueba en estas pacientes. En 1997 publicó el estudio NOHA: *The Nimes Obstetricians and Hematologists study*⁽⁴¹⁾, donde evaluó la prevalencia de anomalías de la hemostasia en 500 mujeres con abortos tempranos de causa no explicada y el 47% tenía una respuesta insuficiente a la prueba de oclusión venosa. Estos pacientes tenían a su vez un incremento del antígeno de von Willebrand, dímero-d y del PAI-1. Con posterioridad, el mismo autor desestimó el valor de esta prueba y no volvió a utilizarla; así lo manifestó a través de sus presentaciones en conferencias internacionales y nacionales (Jornadas Francesas en Buenos Aires).

Varios autores consideran que la falta de respuesta adecuada a la prueba podría predisponer al desarrollo de manifestaciones clínicas como trombosis o complicaciones del embarazo.^(42, 43) Atribuyen esta alteración a un aumento del PAI-1 basal, disminución de liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA) o ambos combinados y sugieren para

su evaluación el uso de pruebas globales como la lisis de euglobulinas pre y post isquemia que mide la interacción entre inhibidores y activadores.⁽⁴⁴⁾

En el año 2000 Sarto y col.⁽⁴⁵⁾ describieron una alta prevalencia de defectos en la fibrinólisis en mujeres con abortos tempranos y fallos de implantación y en un estudio no randomizado evaluaron el efecto de enoxaparina en el manejo de estas complicaciones, siendo su grupo control el embarazo previo no tratado.⁽⁴⁶⁾

Favaloro E.⁽⁴⁷⁾ en una revisión sobre las pruebas de laboratorio, hace referencia a las pruebas que mencionan el sistema fibrinolítico destacando que las mismas han desaparecido del grupo de pruebas que se incluyen en el estudio de trombofilia. Destaca que si bien el sistema fibrinolítico puede contribuir a la patogénesis del TEV, el riesgo relativo es modesto (menor 1.7).

La prueba de lisis pre y post isquemia no está incorporada a la lista de estudios de trombofilia en mujeres con complicaciones gestacionales y las guías y consensos nacionales 2015 sugieren no solicitarla por falta de evidencia.⁽³¹⁻³³⁾

Yo opino que antes de universalizar la solicitud de esta prueba, la misma requiere validarse como prueba global de laboratorio. Lo mismo es aplicable al uso de otras pruebas globales de hemostasia en esta población (ver luego: tromboelastografía) las cuales

también requieren ser estandarizadas y validadas.⁽⁴⁷⁾ Por el momento su estudio tendría que considerarse dentro del campo de la investigación y así informárselo al paciente.

En nuestro medio es frecuente la consulta de mujeres con antecedentes de abortos recurrentes y fallos de implantación, que concurren con estudios que incluyen la prueba de lisis de euglobulinas pre y post isquemia alterada. Algunos especialistas (endocrinología reproductiva, fertilidad etc.) tienen el concepto de que esta prueba debe ser solicitada y cuando encuentran una alteración la derivan al hematólogo.

Surge entonces la pregunta: ¿Qué conducta tomar con un paciente que llega con una lisis de euglobulinas pre y post isquemia alterada? En lo particular, no decido tratamiento antitrombótico en base a esta alteración por lo mencionado previamente. Les explico el valor de ese estudio y sugiero completar estudios metabólicos (si no los tiene), dado que se ha observado una disminución de la actividad fibrinolítica asociada con estas alteraciones. El tratamiento, seguido por el médico especialista, en caso se sobrepeso es el descenso de peso, ejercicio y en algunos casos el manejo del estado metabólico alterado con drogas como la metformina. En familiares de pacientes con diabetes se describió una elevación del PAI-1 con una mayor prevalencia del polimorfismo del PAI-1 homocigota, esta asociación también se observó en el síndrome de ovario poliquístico.⁽⁴⁸⁾ La sobreproducción del PAI-1 podría asociarse a una alteración de la vía plasmina-plasminogeno.

Said y col.⁽⁴⁹⁾ en un estudio de cohorte de 2034 pacientes, no encontraron asociación entre los polimorfismos del PAI-1 y el incremento de complicaciones gestacionales. Otros autores describen un aumento del PAI-1 en preeclampsia⁽⁵⁰⁾ y concluyen que la vía fibrinolítica a través del PAI-1 puede contribuir a la patogénesis de la misma y otras patologías relacionadas; pero resaltan que sus datos no indican que haya que solicitar el PAI-1 o el estudio genético, sino que podría ser el punto de partida para investigar posibles terapéuticas (inhibidores del PAI-1).⁽⁵¹⁾

Jeve y col.,⁽⁵²⁾ en su revisión sobre el estudio y manejo de la abortadora recurrente basado en la evidencia, hacen referencia a las anomalías del sistema fibrinolítico destacando que, si bien los inhibidores y activadores del sistema fibrinolítico están alterados en las abortadoras recurrentes,^(39,40) la evaluación clínica del aborto no incluye el estudio

de estas anomalías. El estudio de las anomalías del sistema fibrinolítico debe limitarse a estudios de investigación.⁽⁵²⁾ Franchini y col. colocan a la determinación del PAI en la categoría de los estudios de trombofilia sin evidencia.⁽²⁷⁾

Otras pruebas de laboratorio

TROMBOELASTOGRAFÍA:

Se argumenta que la tromboelastografía puede identificar una proporción de mujeres con abortos recurrentes que poseen un estado protrombótico fuera del embarazo. No está recomendado su uso en la identificación de rutina del aborto recurrente.⁽⁵²⁾

GENERACIÓN DE TROMBINA:

Ha sido utilizado en complicaciones obstétricas.

Pero hay limitaciones en su uso como prueba global, la mayor es la pobre estandarización y la amplia intra e intervariabilidad entre laboratorios. Queda su uso solo en el campo de la investigación.⁽⁴⁷⁾

DÍMERO D (DD):

Faltan estudios sobre la evidencia de la seguridad y uso clínico de los niveles de DD en el diagnóstico de sospecha de TEV en embarazo. Lo mismo es aplicable para el uso que algunos autores han descrito en el seguimiento de patologías obstétricas. **Yo opino** que no hay que solicitar el DD para el seguimiento de patologías obstétricas en la práctica diaria, hasta que se disponga de estudios prospectivos que confirmen su utilidad. Se considera en etapa de investigación.

Importancia de una definición correcta de la complicación gestacional

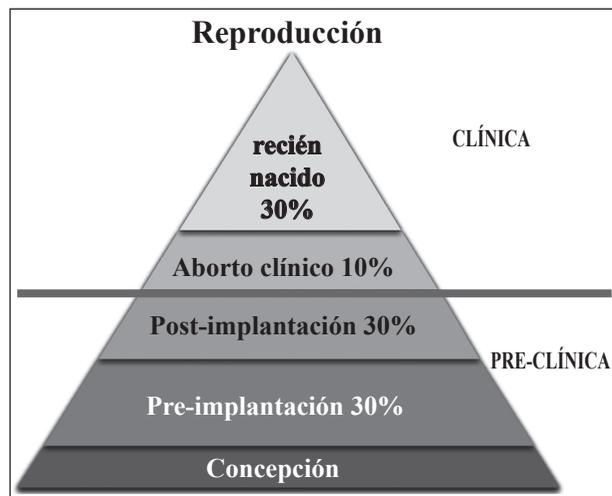
Cuando se iniciaron los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre trombofilias hereditarias y las complicaciones gestacionales, uno de los factores que influyó en la posibilidad de una evaluación objetiva del tema es la inadecuada definición de las diferentes patologías gestacionales. Las publicaciones no siempre hacen la división en PE severa precoz y PE tardía; ni especifican resultados acorde con el número de abortos incluidos o la semanas de embarazo en la cual se incluyeron las pacientes al estudio, ni describen el percentilo que usan para definir la RCIU ni informan la presencia o no de

embrión con actividad cardíaca positiva para iniciar tratamiento etc. Si bien este tema mejora a partir del 2010, sigue siendo un factor que dificulta la evaluación de los escasos estudios de intervención terapéutica. Por dicha razón, luego de especificar qué trombofilias son las que hay que estudiar, hay que definir adecuadamente las complicaciones gestacionales y en cuáles está sugerido el estudio de trombofilia. La evaluación debe hacerse en conjunto con el ginecólogo, obstetra o especialista en medicina reproductiva dado que hay que descartar cualquier otro motivo de la complicación gestacional misma.

a) Aborto y pérdidas recurrentes de embarazo (PRE):

Un concepto importante es que la reproducción humana es marcadamente ineficiente. Cerca del 70% de las concepciones no sobreviven para llegar a un recién nacido.⁽⁵³⁾ **Fig 1.** La definición de PRE se refiere a toda pérdida recurrente antes de la semana 20 de gestación para algunos y 24 para otros; el 5% va a tener dos pérdidas consecutivas y el 1% tres.

Figura 1: Reproducción



Se define clásicamente a la PRE como la pérdida de 3 o más embarazos consecutivos; la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) la define como 2 o más y sugiere iniciar el estudio a partir de 2 pérdidas consecutivas.⁽⁵⁴⁾ El riesgo de recurrencia es mayor en aquella mujer que ya ha tenido una pérdida y el riesgo se incrementa con la edad materna.⁽⁵⁵⁾ A su vez se sugiere definir embarazo como

embarazo clínico documentado por ultrasonografía o examen histopatológico. El valor del embarazo químico o embarazo no visualizado es puesto en duda y en algunas guías no se los considera al momento de definir abortadora recurrente. Recientemente Kolte y col.⁽⁵⁶⁾ han publicado un trabajo sobre el valor pronóstico de los embarazos no visualizados, sugiriendo que los mismos tienen importancia clínica y pronóstica.

El mecanismo de las PRE es multifactorial⁽⁵⁵⁾, siendo la causa más frecuente el genético.⁽⁵⁷⁾

Cuando se detecta una aneuploidia ésta es la causa de la pérdida, pero en el caso de las trombofilias si bien existe una mayor susceptibilidad, si no se conoce el cariotipo del aborto aunque la mujer sea portadora de la trombofilia puede hacerse una sobreestimación en definir a la trombofilia como causa de la pérdida.⁽⁵⁷⁾ Ogasawara y col.⁽⁵⁸⁾ se han dedicado al estudio de abortadoras y su aporte es fundamental. En su último trabajo⁽⁵⁹⁾ estudiaron los cariotipos de los embriones de las abortadoras y se logró reducir el clásico 50-60% de las causas de abortos recurrentes que eran presentadas como inexplicables a un 24,5%. En la actualidad las realmente inexplicables son el 25%.⁽⁵⁹⁾ **Figura 2.** Lamentablemente, hasta el momento, en ninguno de los estudios terapéuticos se efectuó el cariotipo del aborto.

Yo Opino que a aquellas pacientes en las cuales se va a decidir el uso de antitrombóticos por PRE y en conjunto con el equipo de médicos especialistas hay que informarles la probabilidad de pérdida de embarazo por temas genéticos y eventualmente en caso de detenerse el mismo bajo tratamiento con heparina hacer el estudio genético del embrión. Esto excede lo hematológico por eso es importante el manejo de estas mujeres en el contexto de equipo multidisciplinario de abortadora recurrente.

En nuestra experiencia, conocer si la pérdida ha sido genética tranquiliza a la pareja porque no se considera fallo del tratamiento con heparina y evita que sea rotulada como resistente al tratamiento con heparina. Stephenson⁽⁵⁷⁾ y col. resaltan un sobrediagnóstico de SAF si no se tiene el cariotipo del producto del aborto.

Un tema que aún queda por investigarse es el manejo antitrombotico en mujeres con abortos con cariotipo euploide y sin trombofilia.

Los avances en los estudios del ADN fetal periférico probablemente aportarán un nuevo enfoque a este tema.⁶⁰

Figura 2:

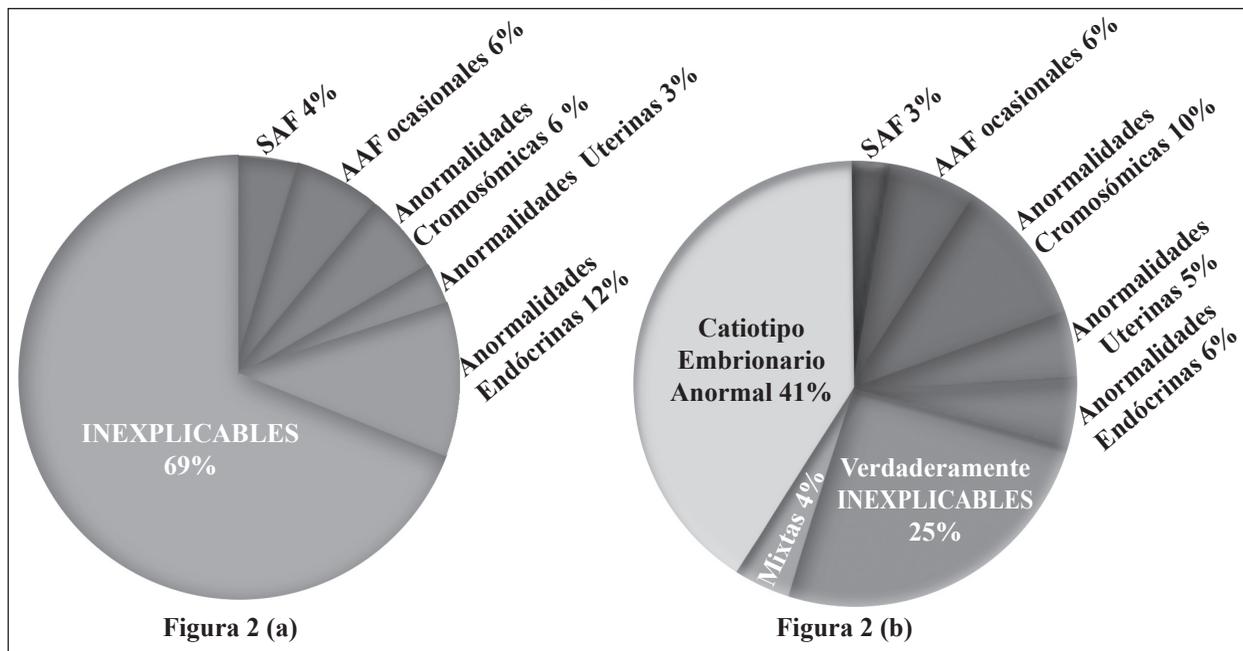


Figura 2 (a): Comparación de la distribución de las causas de aborto en (a) 1676 mujeres en estudio de Sugiura-Ogasawara Fertil Steril 2010;93:1983-1988

Figura 2 (b): Distribución de las causas de aborto (b) en 482 mujeres en estudio posterior de Sugiura-Ogasawara Hum Reprod 2012;27:2297-2303.

Adaptado de Sugiura-Ogasawara J Obstet Gynecol 2014.

b) Complicaciones de embarazo mediadas por placenta:

Las complicaciones mediadas por la placenta incluyen: PE, DPP, RCIU y MF. Afectan el 5% de los embarazos y se relacionan con una alta morbilidad materna. Se considera que en parte su origen está relacionado con una insuficiencia placentaria. Yo opino que es de suma importancia tener una adecuada definición de dichas complicación y descartar cualquier otra alteración asociada (incompetencia cervical, malformación fetal, torsión de cordón umbilical, ruptura prematura de membranas, infecciones etc.). La presencia de una trombofilia no pone el sello de causalidad, pero podría ser de utilidad en el caso de descartar cualquier otro factor responsable de dicha complicación.

Un ejemplo es el estudio HAPPY de Martinelli y col.⁽⁶¹⁾; el mismo es un estudio metodológicamente correcto, registrado pero ha sido crítica-

do en algunos puntos por la débil definición de las complicaciones vasculoplacentarias y por el momento tardío en el inicio de HBPM (después de semana 13), lo cual lo ubica entre los estudios en los cuales la HBPM no fue efectiva. Más adelante en tratamiento se volverá con este tema.

Tratamiento

Antitrombóticos en la prevención de las complicaciones obstétricas

ASPIRINA

La aspirina se usa con frecuencia en el embarazo como indicación para prevenir complicaciones en embarazos de alto riesgo. Algunos la indican en pa-

cientes que son sometidos a tratamiento de fertilización asistida. Estas indicaciones no están basadas en una sólida evidencia, dato mostrado recientemente en una revisión Cochrane.^(62,63)

En SAF se observó en algunos trabajos que era mejor que nada⁽⁸⁾, dato que no se encontró en otros estudios como el de Pattison⁽⁶⁴⁾ donde no hubo diferencia en la tasa de recién nacidos entre aquellos que recibieron aspirina (85%) o placebo (80%). El estudio de Gris y col.⁽⁶⁵⁾ en trombofilia hereditaria, la rama con aspirina mostró peores resultados que el grupo placebo. En un estudio reciente las bajas dosis de AAS no mostraron ser mejor que placebo en reducir la pérdida recurrente de embarazo en mujeres con 1 a 2 abortos previos.⁽⁶⁶⁾ Su indicación actual estaría reducida a prevenir la preeclampsia y debe iniciarse antes de la semana 16.⁽⁶⁷⁾ La aspirina no mostró incrementar el riesgo de pérdida fetal.^(66,67)

HEPARINA:

El uso de HNF en embarazo ya lleva varias décadas y su recomendación ha ido variando con la incorporación de las HBPM debido a las ventajas que las mismas poseen y los reportes de su uso seguro en el embarazo. La seguridad del uso de HBPM en embarazo fue demostrada en varios estudios y la revisión de Greer I y col.⁽⁶⁹⁾ reforzó este dato. A pesar de haber pocos estudios controlados, las HBPM se usan comúnmente para la profilaxis y tratamiento del TEV en el embarazo y puerperio. Las HBPM son tan efectivas y seguras como las HNF, con las HBPM se ha visto una frecuencia menor de reacciones alérgicas y osteoporosis.⁽⁶⁹⁾ La recomendación del ACCP 2012 es el uso de HBPM para la prevención y tratamiento del TEV en embarazo en vez de HNF (Grado 1B).³⁰ El uso de HBPM en obstetricia ha sido y es tema de debates por el “sí”⁽⁷⁰⁾ y por el “no”.⁽⁷¹⁾ En EEUU en algunos centros continúan usando HNF para SAF y plantean la necesidad de estudios que comparen HNF vs HBPM en SAF⁷².

La dosis de HBPM usada para la prevención de las complicaciones gestacionales (sin antecedentes de TEV) es profiláctica. Para la enoxaparina 40 mg/día, para dalteparina 5000 U, el estudio ALIFE 1⁽⁷³⁾ utilizó nadroparina 3500 U, pero en el ALIFE 2⁽⁷⁴⁾ enoxaparina 40 mg/día. Una comparación entre dos dosis de enoxaparina 40 mg/día vs 80 mg/día en mujeres con complicaciones obstétricas mostró un efecto beneficioso de la misma sobre la tasa de re-

cién nacidos (84% y 78%)⁽⁷⁵⁾ en ambos grupos.

Yo opino que la dosis de enoxaparina de 40 mg/día es adecuada para la mayor parte de las pacientes. En nuestra experiencia usamos esa dosis en el 90% de las pacientes⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ y los niveles de anti-Xa (método sustrato cromogénicos) se mantienen en rango profiláctico de 0.20-0.40 UI/ml en los tres trimestres.⁽⁷⁹⁾ Solicitamos heparinemia para confirmar rango adecuado, pero básicamente para controlar que no esté por debajo de 0.20 UI/ml. En caso de TEV previo u otros factores de riesgo requiere una atención particular acorde con lo sugerido en guías de recomendaciones para el manejo de prevención del TEV en embarazo.

Los motivos por los cuales en ocasiones particulares se ha tenido que aumentar la dosis (a 60 mg/día ó 40 mg c/12 hs.) comprenden: algunas trombofilias de alto riesgo (AT, homocigotas para FVL y PT-G20210A o doble heterocigotas) embarazo gemelar, obesidad (no es constante en todos), antecedentes de patologías vasculoplacentarias previas tardías y algunas alteraciones en el estudio de ecodoppler en situaciones de RCIU con fetos muy pequeños no viables por edad gestacional. La valoración de los estudios de ecodoppler está a cargo del obstetra de alto riesgo quien en conjunto con el hematólogo evaluará si el aumento de dosis podría traer algún beneficio que supere el riesgo y el paciente debe ser adecuadamente informado sobre la escasa evidencia científica existente al respecto. **Yo opino** que no hay que superar dosis profilácticas moderadas dado que no hay evidencia de que dosis mayores de anticoagulantes traigan un beneficio en complicaciones obstétricas y sí hay riesgo de que frente a una emergencia obstétrica como un desprendimiento placentario, síndrome *HELLP* (Hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas) o eclampsia la mujer presente una hemorragia severa. En casos de abortos tempranos previos se puede evaluar, si el crecimiento es adecuado, suspender la heparina en semana 36-37 y si se decide continuar con heparina mantener dosis de 40 mg/ y no superiores cerca de la fecha de parto.

Tratamiento Evidencia disponible

Disponemos en la actualidad de varias revisiones sistemáticas que resumen la evidencia clínica de cada ensayo publicado en el campo de la terapia

antitrombótica en complicaciones del embarazo. Es importante leer cada estudio original, prestar atención a criterios de inclusión, momento de inclusión, tipo de pacientes incluidos, qué trombofilia se estudió y cuál se excluyó. Por razones metodológicas algunos meta-análisis incluyen estudios que a su vez no están incluidos en otros y viceversa. Estos datos sumados a los diferentes métodos estadísticos que usan, pueden llevarnos a encontrar conclusiones diferentes.

Sobre AAF

Un aspecto importante a resaltar es la interpretación cotidiana que todo está dicho para el SAF obstétrico. Esta idea es una falsa presunción y ha llevado a que este grupo de mujeres haya quedado huérfana de ensayos clínicos adecuados (ej: 2 abortos y AAF). Esto último queda claro a partir de que en los últimos estudios randomizados sobre el beneficio o no de HBPM en 2 o más abortos tienen como criterio de exclusión la presencia de SAF o AAF sin criterio de SAF. Desde el comentario de Harris (1987)⁽⁸⁰⁾: ...“el acto del diagnóstico y el síndrome por sí mismo carga con el riesgo de morbilidad asociada al tratamiento”... al reciente de Lockwood: ... “El misterio de los anticuerpos antifosfolípidos espera aun una solución”... pasaron más de 30 años y poco se ha avanzado en terapéutica y es muy poco probable que se haga un ensayo randomizado para evaluar el beneficio de usar o no heparina en aquellas complicaciones para las cuales no hay estudios adecuados como: 2 abortos tempranos, 3 o más abortos cumpliendo estrictamente los criterios de SAF, muerte fetal, PE severa temprana o RCIU. Se espera que en un futuro se reevalúen los criterios de SAF obstétrico. Si bien se ha confirmado la importancia clínica del AL dicha prueba tiene el mismo nivel jerárquico que los AAC o los AAF β 2GPI al momento de definir el SAF. Se suma a lo anterior, el serio problema que hay en la determinación de laboratorio del AL y la amplia variabilidad interlaboratorio e interreactivos como factores que limitan el avance clínico.

La evidencia sobre el tratamiento con heparina en SAF se encuentra mejor establecida para pérdida recurrente de embarazo, Mak y col.⁽⁸¹⁾ describen esta sugerencia en su meta-análisis. En cuanto a las decisiones en otros criterios obstétricos la misma se hace en base a la opinión de expertos. El último ACCP⁽³⁰⁾ dice sobre complicaciones vasculoplacentarias tar-

días: “Dada la ausencia de evidencia de que las mujeres con SAF, con criterio clínico de PE o RCIU, se beneficien con el agregado de HBPM y AAS, la literatura en general no se expide a favor o en contra de este punto”. **Yo opino** que hay que estudiar los AAF a las mujeres con PE, RCIU y DPP y así se consensuó en FASGO⁽³²⁾ dado que estas situaciones están contempladas dentro de los criterios diagnósticos de SAF y, de ser positivo se recomienda tratamiento con AAS y HBPM. Empson y col.⁽⁸²⁾ alertan sobre la posibilidad de sobre tratamiento con heparina al incorporar mujeres con AAF de bajo riesgo. Esto sucede al incluir mujeres con solo dos abortos y AAF, situación clínica obstétrica más frecuente en nuestro medio. **Yo opino** que en estos pacientes sería importante hacer una división de acuerdo con el tipo de anticuerpo que posee priorizando para el tratamiento con aspirina y heparina a aquellos que tienen AL y en el caso de AAC o AAF β 2GPI incluir sólo a aquellos que tienen títulos altos o percentilos > 99 y persistentes. Cuando se efectuó el Consenso Latinoamericano de Medicina Reproductiva³³ en la mesa de aborto recurrente se debatió este punto y se resolvió que dado que se consensuó en estudiar a la mujer abortadora a partir de dos abortos era razonable decidir también el tratamiento con heparina y AAS a partir de 2 pérdidas asociadas a AAF, destacando que el beneficio de aspirina sola no ha mostrado ser efectivo en algunos estudios.

No me extenderé en esta publicación en el manejo del SAF refractario dado que el mismo requiere un enfoque particular por su definición y manejo terapéutico conflictivo.

Sobre No AAF: 2 o más abortos sin trombofilia y trombofilia hereditaria

Los estudios recientes randomizados controlados mostraron que no hay beneficio con el uso de HBPM en mujeres con abortos recurrentes tempranos sin trombofilia. Los estudios de Kaandorp y col.⁽⁷³⁾ (ALIFE 1) y Greer y col.⁽⁸³⁾ (SPIN) son los que han aportado esta información y fueron inicialmente efectuados con el objetivo de evaluar el beneficio de la HBPM en la situación clínica más frecuente de consulta que son los 2 abortos recurrentes. El estudio de Visser y col.⁽⁸⁴⁾ HABENOX⁽⁸⁴⁾ tampoco mostró diferencia entre 3 grupos: heparina, aspirina o placebo, pero se cerró prematuramente por escaso reclutamiento. **Tabla 3**

Tabla 3: HBPM vs placebo o AAS en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo.

	Pacientes n°	Abortos %	Sem. Inc.	Tratamiento	RN	Valor p
ALIFE ⁷³	364 itt*		<6	1 HBPM+aspirina	69%	
Kaandorp y col.	299 emb	2 (40.1)		2 Aspirina	62%	0.63
				3 Placebo	67%	
HABENOX ⁸⁴		2 (1.0)	<7	1 HBPM+aspirina	65%	
Visser y col.	207	> 3 (99.0)		2 Aspirina	61%	0.45
				3 HBPM	71%	
SPIN ⁸³		2 (57.1)	<7	1 HBPM+aspirina	78%	
Greer y col.	294	>3 (42.9)		2 Placebo	80%	0.85

Basados en estos resultados varias guías dan la recomendación de no tratar con heparina a mujeres con abortos recurrentes tempranos sin trombofilia. Para cumplir con esta recomendación 1 b dada por el ACCP 2012⁽³⁰⁾ y seguida por otros, tendríamos que solicitar los estudios completos de trombofilia para poder decirle al paciente que si todo es negativo no requiere tratarse. Esta recomendación se opone a la que dice que no hay que estudiar trombofilia hereditaria en aborto recurrente porque de tener alguna positiva no hay estudio que demuestre que tratarla es beneficioso. La decisión entre una u otra tiene en ambos casos una fundamentación que es diferente y la misma debe conversarse en forma individual con el paciente, así lo expone Connors⁽⁸⁵⁾ cuando hace un interesante comentario sobre los trabajos observacionales de Bouvier y col. sobre la prevención de pérdidas de embarazo.^(86,87) En nuestro medio, teniendo en cuenta la presión que ejercen los pacientes, es una opción válida solicitar las trombofilias para decirle al paciente que si todo es negativo no necesita tratamiento, tal como lo plantea Korin⁽⁸⁸⁾ en el yo opino previo. En la actualidad no puede consensuarse en forma universal el solicitar estudios de trombofilia hereditaria en situaciones cuya asociación, causalidad y beneficio en el tratamiento no está comprobada. El estudio universal de trombofilia hereditaria sin evidencia y sin tratamiento comprobado no está indicado dado que genera más daño que beneficio.⁽²⁸⁾ Este último es el motivo por cual no se recomienda el estudio de trombofilia hereditaria

en la mayoría de las guías⁽²⁸⁾ y en mi opinión es el responsable de esta disociación que se ve entre la práctica médica diaria y las guías. En la práctica uno está frente a un paciente en forma individual, que desea estudiarse y que la decisión surge luego de una estrecha relación médico paciente con una adecuada información sobre riesgos y beneficios de estudiarse o no. Las guías son generales y buscan dar una opinión o recomendación en base a grados de evidencia. Lopes y col.⁽⁸⁹⁾ en un comentario reciente y bajo el título: *Thrombophilia testing in pregnancy: should we agree to disagree?* “Estudio de trombofilia en embarazo: ¿debemos aceptar no estar de acuerdo?, desarrolla en forma interesante este planteo ante la posibilidad de estudiar la trombofilia en mujeres con muerte fetal tardía a pesar de una débil asociación y, eventualmente, tratar al paciente aunque la evidencia no sea completa.

Luego de las publicaciones previas (SPIN⁽⁷³⁾ - ALIFE⁽⁸³⁾ - HABENOX⁽⁸⁴⁾) se publicaron varios estudios y meta-análisis que aportan más información sobre aborto recurrente. Pasquier y col.⁽⁹⁰⁾ en un estudio doble ciego contra placebo (jeringas con placebo) evaluó el efecto de HBPM en 256 mujeres con más de dos abortos previos clínicos documentados (no se incluyeron los abortos bioquímicos) sin trombofilia (ausencia de AAF, PC, PS, AT, FVL y PTG20210A). Se incluyeron antes de 5 semanas cuando la prueba de embarazo fue positiva. En el análisis por protocolo la tasa de recién nacidos fue de 66.6% en 138 con HBPM y 72.9% en 118 con

placebo -6% (IC 95% -17.1 a 5.1) se excluyó un 10% de beneficio con enoxaparina. El autor hace referencia a que su estudio no evaluó implantación o placentación y que al excluir trombofilias queda aún por determinar el efecto en caso que las mismas fueran positivas. La reclutación fue lenta y dificultosa porque algunos centros se negaron a usar jeringas como placebo. De esta forma no pudo reclutarse la cifra final de pacientes para llegar a obtener un valor estadísticamente significativo. Con ese nivel de reclutamiento se hubieran necesitado 5 años más. Concluyen que en este grupo de paciente la HBPM no mejoró la tasa de recién nacidos en mujeres con pérdidas recurrentes de causa no conocida y sin trombofilia.

En el último estudio publicado de Schleussner y col.⁽⁹¹⁾ (ETHIG II) randomizaron 449 mujeres de 14 centros de Austria y Alemania con antecedentes de 2 o más abortos consecutivos tempranos y/o uno tardío a recibir 5000 UI de dalteparina y un complejo multivitamínico contra complejo multivitamínico sólo. Se incluyeron entre semana 5-8 luego de observar por ultrasonografía la viabilidad del embarazo. Se excluyó SAF y la mayoría no tenía trombofilia hereditaria. A la semana 24 191/220 (86.8%) y 188/214 (87.9%) continuaban su embarazo en rama con HBPM y sin HBPM respectivamente. La HBPM no mejoró la evolución del embarazo ni la tasa de recién nacidos que fue de 86.0% en la de HBPM y de 86.7 en la rama control (diferencia absoluta -0.7 IC -7.3 a 5.9%). Hubo 3 FM (1 con HBPM); 9 PE (3 con HBPM) y 11 RCIU (5 con HBPM).

El meta-análisis de Moura y col.⁽⁹²⁾ incluyó 4 ensayos randomizados que compararon en 222 mujeres con trombofilia hereditaria, 3 o más pérdidas tempranas, 2 o más tardías y en uno se incluyó PE, el beneficio de la HBPM más aspirina (107) contra sólo AAS (115). Los estudios incorporados fueron: ALIFE⁽⁷³⁾ (sólo aquellos pacientes con trombofilia hereditaria); HABENOX⁽⁸⁴⁾; HepASA⁽⁹³⁾; FRUIT-RCT⁽⁹⁴⁾. No se observó un beneficio significativo tanto en recién nacidos como en otras complicaciones gestacionales en ambas ramas. Concluyen que es un estudio con pocos ensayos y con limitaciones metodológicas pero que en base a sus hallazgos no hay evidencia que avale el uso de HBPM en mujeres con trombofilia hereditaria.

En su meta-análisis Skeith y col.⁽⁹⁵⁾ efectuaron una revisión bibliográfica hasta septiembre de 2015. Se

evaluó bajo el principio de intención de tratar y se completó un análisis de sensibilidad con exclusión de ensayos que se efectuaron en un sólo centro. Los subgrupos para evaluar abortos fueron: de 2 abortos contra 3 o más; y aborto temprano (<10 semanas) o tardío (> 10 semanas). Hubo datos incompletos de 2 de los 8 estudios (Gris y col.⁽⁶⁵⁾ y HepASA⁽⁹³⁾).

Dada la alta heterogeneidad se agregó un análisis para investigar la diferencia entre ensayos de un centro contra aquellos de varios centros.

Los ensayos incluidos fueron: Gris y col.⁽⁶⁵⁾; HepASA⁽⁹³⁾; ALIFE⁽⁷³⁾; SPIN⁽⁸⁴⁾; HABENOX⁽⁸⁴⁾; HAPPY⁽⁶¹⁾; TIPPS⁽⁹⁶⁾; ETHIG II⁽⁹¹⁾. Los resultados mostraron:

- 1- En subgrupo de 308 mujeres con trombofilia hereditaria y pérdida tardía: la HBPM no mostró diferentes resultados en recién nacidos en relación con grupo control (81.9% vs 90.8%). Sólo cuando se analizaron los estudios con participación de varios centros la diferencia no fue significativa entre el grupo con y sin HBPM. (Ver luego comentario sobre el estudio de Gris y col.⁽⁶⁵⁾)
- 2- El subgrupo de 66 mujeres con aborto recurrente temprano (>2 pérdidas < 10 semanas) fue muy chico, todos los estudios fueron multi-céntricos. En dos ensayos no hubo diferencia. No hubo suficiente cantidad de pacientes para comparar 2 y 3 pérdidas. Se concluyó que no pudo excluirse un efecto beneficioso de la HBPM por el número limitado de pacientes. Debe esperarse el resultado del ensayo ALIFE 2⁽⁷⁴⁾ en curso que evalúa trombofilia hereditaria en 2 o más abortos y/o muerte fetal intrauterina.

Este trabajo termina con las siguientes recomendaciones:

- 1- En mujeres con pérdida de embarazo previa tardía o recurrente temprana, se sugiere no estudiar sobre estudiar la trombofilia hereditaria. (Grado 2B, recomendación débil con evidencia moderada).
- 2- Se recomienda en contra de usar HBPM para prevenir pérdida recurrente de embarazo en mujeres con pérdidas > a 10 semanas sobre el uso de HBPM. (Grado 1 B, fuerte recomendación con moderada evidencia).

- 3- Entre sugerir o no el uso de HBPM para prevenir pérdidas recurrentes de embarazos en mujeres con pérdidas < de 10 semanas, sugieren no usarla (Grado 2B, recomendación débil con evidencia moderada).⁽⁹⁵⁾

De todos los datos que poseemos sobre los estudios podemos decir que el estudio de Gris y col.⁽⁶⁵⁾ es el estudio de la discordia en lo que respecta al uso de HBPM en mujeres con 1 o más pérdida fetal tardía y trombofilia hereditaria, este estudio incluyó 160 mujeres con 1 o más muerte fetal de > de 10 semanas y trombofilia hereditaria (PC, PS, FVL y PT20210A). Los resultados mostraron un marcado beneficio de la enoxaparina 40 mg/día comparada con usar sólo AAS: 86% y 29% respectivamente. No hubo placebo con lo cual planteó el debate si la heparina es mejor o la AAS peor. Los resultados con AAS fueron peores que los obtenidos en otros estudios con o sin AAS o con placebo. Los resultados de este estudio no fueron reproducidos en ningún otro estudio y ésta es la crítica que varios autores⁽⁹⁶⁾ hacen sobre el mismo y por dicho motivo no fue considerado en el último ACCP⁽³⁰⁾. Sin embargo, como se verá en las guías de la RCOG,⁽⁹⁷⁾ lo considera, y las guías nacionales también.⁽³¹⁻³³⁾ Yo opino que el estudio de trombofilia hereditaria puede solicitarse en casos seleccionados de pacientes con muerte fetal tardía habiéndose descartado otro factor.

El meta-análisis de Skeith y col.⁽⁹⁵⁾ anteriormente presentado, también hace esa observación cuando evalúa el resultado por separado de los estudios según se incluya o no el estudio que se hizo en un sólo centro. Si incluyen en el meta-análisis este estudio entonces se observa beneficio en usar HBPM, si sólo incluye ensayos multi-céntrico no se observa diferencia. Se obtuvieron los siguientes datos en relación con la tasa de recién nacidos en pérdida fetal tardía: 1- Sólo estudios multi-céntricos con HBPM 81.9% sin HBPM 90.8; 2- Todos incluidos (Gris y col.⁽⁶⁵⁾ como estudio de centro único) HBPM 84.2% sin HBPM 59%.⁽⁹⁵⁾

Sobre complicaciones gestacionales mediadas por la placenta

El logro de un embarazo exitoso depende del desarrollo de una adecuada circulación placentaria. Las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta incluyen: FM, DPP, PE, RCIU. Todas son

devastadoras para la mujer, la pareja, la familia y la sociedad. Se postula que la trombosis y una inadecuada placentación podrían, en parte, ser responsables y esta hipótesis llevó a evaluar el uso de antitrombóticos. Varios autores han observado que el uso de heparina y aspirina mejoraba el desarrollo de un nuevo embarazo en mujeres con antecedentes de estas complicaciones gestacionales. El riesgo informado de recurrencia es considerable, se describe que es del 25 a 65% para PE severa, un 3% para DPP y un 10% para RCIU con percentilo < 10. Dado que no hay medidas altamente efectivas para prevenir la recurrencia (sólo AAS en caso de PE), están en curso varios ensayos prospectivos randomizados que tienen como objetivo evaluar en qué medida la HBPM puede prevenir estas complicaciones. Los resultados sobre el beneficio de HBPM en estas complicaciones han sido reunidos en varios meta-análisis publicados en los últimos años.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ El proyecto iniciado se conoce como *AFFIRM: An individual patient data oF low- molecular- weight heparin For prevention of placenta-mediated pRegnancy coMPLICATIONS*.⁽⁹⁸⁾

Sin embargo la evaluación de cada estudio por separado permite hacer un análisis crítico de algunos puntos en discusión cómo es dosis de heparina usada, tipo de HBPM, momento de inicio, que evento obstétrico incluyó y cuál es el objetivo final a evaluar. Algunos estudios como el *HAPPY* de Martirelli y col.⁽⁶¹⁾ no mostraron mejoría en la evolución obstétrica en nuevo embarazo de pacientes con antecedentes de complicaciones gestacionales. En el mismo se utilizaron bajas dosis de nadroparina y el momento de incorporación fue después de las 13 semanas. Este estudio no fue de utilidad para descartar su beneficio en mujeres con antecedentes de DPP. Gris y col.⁽¹⁰¹⁾ en su estudio evaluaron solo DPP y confirmaron que la enoxaparina dada temprano en el embarazo disminuía las complicaciones vasculares placentarias en mujeres con antecedentes de DPP.

El estudio *FRUIT*⁽⁹⁴⁾ incluyó 139 mujeres con antecedentes de desórdenes hipertensivos gestacionales de menos de 34 semanas y/o RCIU con trombofilia hereditaria, cursando menos de 12 semanas de gestación, se les indicó dalteparina y aspirina en una rama y aspirina sola en la otra. El objetivo fue evaluar la recurrencia de estos desórdenes. Se observó un retraso en la presentación de la PE en aquella rama que recibió heparina, sin observarse una me-

jería en la recurrencia la cual no fue diferente entre ambas ramas. El estudio multinacional, randomizado, controlado *TIPPS* de Rodger y col.⁽¹⁰²⁾ comparó dalteparina y placebo en mujeres con antecedentes de PE, RCIU, PRE y TEV era requisito tener una trombofilia hereditaria o adquirida. Los resultados no mostraron diferencia entre ambos grupos tanto en pérdida de embarazo como en complicaciones vasculoplacentarias. Este estudio llevo 13 años de reclutamiento lo cual podría introducir un sesgo en su interpretación. La revisión sistemática y meta-análisis de Dodd y col.¹⁰³ publicado por Cochrane, evaluó el uso de heparina en la prevención de la disfunción placentaria. Se excluyeron los estudios que incorporaron pacientes con trombofilia o con PRE o con TEV. Este meta-análisis reportó un beneficio de HNF/HBPM en la mortalidad perinatal (RR 0.4, 95% IC 0.20-0.78) y nacimiento pretérmino antes de la semana 34 (RR 0.46, 95% IC 0.29-0.73). También mostró un beneficio en los objetivos secundarios como la RCIU (RR 0.41, 95% IC 0.27-0.61), pero no en PE (RR 0.38, IC 95% IC 0.10-1.40) o DPP (RR 0.41, 95% IC 0.27-0.61).

Rodger y col.,⁽⁹⁹⁾ publicaron un meta-análisis que fue recientemente actualizado cuando finalizó el estudio *TIPPS*¹⁰². En **tabla 4** (ver página 86) y **Figura 3** (ver página 87) se encuentran los detalles y resultados de los estudios en forma individual y combinados. Se incluyeron un total de 987 pacientes; el 39% con trombofilia; con antecedentes de FM, DPP, RCIU y PE. Como objetivo primario, se observó una disminución del riesgo relativo con el uso de HBPM (RR 0,57 95% IC 0.36-0.91), con alto grado de heterogeneidad. El beneficio no se observó si el análisis se limitaba solamente a los estudios multicéntricos (RR 0.86, 95% IC 0.53-1.41) o solo a los registrados (RR 1.08, 95% IC 0.74-1.60). En una evaluación secundaria limitada al análisis en conjunto incluyendo solamente las complicaciones severas (PE temprana, RCIU < 5%, o pérdida de embarazo > 20 semanas) el resultado fue significativo con un 61% de reducción del riesgo en las tratadas con HBPM (RR 0.39, 95% IC 0.23-0.65). El autor resume que para la prevención de las patologías vasculoplacentarias con HBPM se observa un sesgo en estudios de baja calidad metodológica y que hay que ser prudentes en su interpretación. El beneficio posible se observó en la subpoblación con complicaciones más severas. Del meta-análisis previo surgen las siguientes reco-

mendaciones:⁽¹⁰⁰⁾

- Para la prevención de la recurrencia de las complicaciones SEVERAS del embarazo mediadas por la placenta, se sugiere la profilaxis anteparto con HBPM. (Grado 2B recomendación débil, de moderada calidad de evidencia)
- Para la prevención de la recurrencia de las complicaciones NO SEVERAS del embarazo mediado por la placenta, NO se sugiere la profilaxis anteparto con HBPM. (Grado 2B recomendación débil, de moderada calidad de evidencia)

En curso continúan otros protocolos de tratamiento con enoxaparina 40 mg/día en PE, RCIU y DDP como el estudio *HOPPE*^{98,104} en España y el estudio *EPPI*⁹⁸ en PE en Nueva Zelanda cuyos resultados esperamos nos den una respuesta a este tema. **Yo opino** que los hallazgos en algunos estudios sobre el beneficio de la HBPM en la prevención de complicaciones severas del embarazo abren un campo de estudio importante en este tema independientemente de ser portador o no de una trombofilia. Para llevar a la práctica esta indicación debe ser evaluado cada caso en forma individual.

Si resumimos:

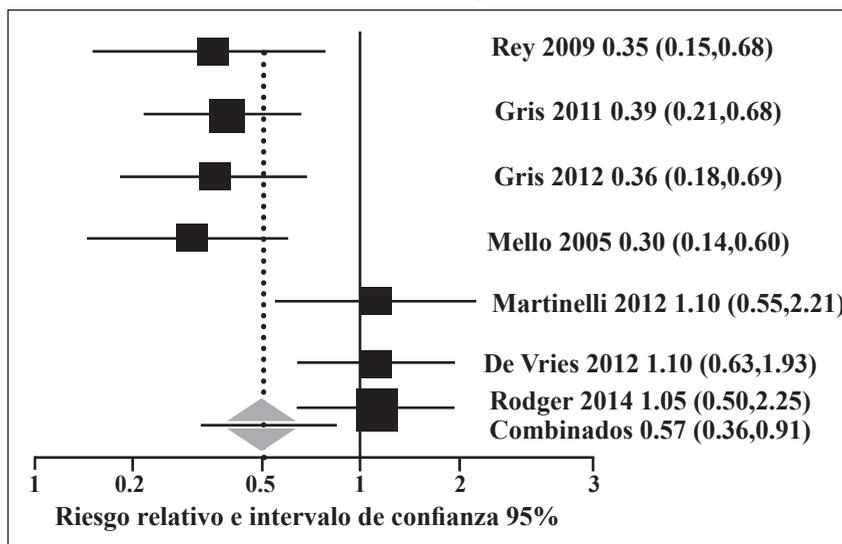
- ✓ Ningún ensayo terapéutico evaluó implantación o placentación.
- ✓ Ningún estudio mostró beneficio en aborto recurrente temprano sin trombofilia (AAF y/o hereditaria).
- ✓ Para aborto recurrente temprano con trombofilia no puede descartarse beneficio con HBPM, no contamos con estudios terapéuticos randomizados con adecuado número de pacientes con trombofilia hereditaria, hay que esperar el ALIFE 2 en curso.
- ✓ El meta-análisis sobre pérdidas fetales tardías y trombofilia hereditaria no mostró beneficio con HBPM pero hay un solo estudio, no replicado, que mostró beneficio de HBPM en muerte fetal > 10 semanas y trombofilia hereditaria
- ✓ Los meta-análisis de estudios sobre el beneficio de HBPM en complicaciones gestacionales severas mediadas por la placenta han mostrado un beneficio, independientemente de tener trombofilia quedando aun por ser confirmados en más ensayos randomizados.

Tablas 4: Ensayos incluidos en el estudio de patologías vasculoplacentarias (AFFIRM).

Estudio Autor Año-Países	N= y Características participantes	Intervención y Control	Inicio	Resultados finales a evaluar	Con HBPM N (%)	Sin HBPM N (%)	OR (95% IC)
TIPPS ⁽¹⁰²⁾ Rodger. 2013 Canadá Multinacional	N=289 Trombofilia: PS,PC,AT, AAC,AL, AB2GPI, FVL y PT20210A	Dalteparina 5000 UI hasta 20 s y luego 5000 UI c/12 vs Control: nada	Antes de 20 s	PE, MF, DPP, RCIU <10p, TEV	25/146 (17.1%)	27/143 (18.9%)	0.89 0.48-1.63
FRUIT ⁽⁹⁴⁾ de Vries 2012 Países Bajos Multinacional	N=139 PE severa previa (n=107) RCIU <10p (n=94)	Dalteparina 5000UI+AAS vs AAS	Entre 6-12 s hasta la 36s	PE antes de 34 semanas	0/70 (0%)	6/69 (8.7%)	1.9-15.5% P:0.012
HAPPY Martinelli ⁽⁶¹⁾ 2012 Italia Multicéntrico	N=128 PE (n=52),PRE> 15 s (n=49), RCIU<10p (n=28)	Nadroparina 3800 UI vs. nada	Después de 11-13s	PE, PRE; RCIU <10p	13/63 (20.6%)	12/65 (18.5%)	1.15 0.47-2.81
NOH-PE Gris ⁽¹⁰⁵⁾ . 2011 Francia Un centro	N=224 PE severa previa Excluyó: AAF, RCIU, TEV	Enoxaparina 40 mg+ AAS vs AAS	Luego de actividad Cardiaca positiva	PE; MF;DPP; RCIU <5p	28/112 (25%)	10/112 (8.9%)	6.97 2.17-26.87
NOH-AP Gris ⁽¹⁰¹⁾ . 2012 Francia Un centro	N=160 DPP previo Excluyó:AAF, RCIU	Enoxaparina 40 mg+ AAS vs AAS	Luego de prueba de embarazo positiva	PE; MF;DPP;RCIU <5p	25/80 (31.3%)	10/80 (12.5%)	3.16 1.42-7.42
Rey ⁽¹⁰⁶⁾ . 2009 Canada Multicéntrico	N=110 PE temprana (n=60) DDP (n=16),RCIU<5p(n=21),PRE> 12 s (n=17)	Dalteparina 5000 UI +/- AAS vs +/- AAS	Antes de 17s	PE; MF;DPP;RCIU <5p	3/55 (5.5%)	13/55 (23.6%)	3.16 1.42-7.42
Mello ⁽¹⁰⁷⁾ . 2005	N=80. Excluyó trombofilias Preeclampsia con genotipo ACE DD	Dalteparina 5000 UI vs nada	Desde prueba positiva de embarazo	PE; RCIU < 10p	3/41 (7.3%)	11/39 (28.2%)	4.88 1.31-23.5

P: percentil; s: semana gestación; PE: preeclampsia; PRE: pérdida recurrente; RCIU: restricción en crecimiento intrauterino; MF: muerte fetal; DPP: desprendimiento prematuro de placenta; genotipo ACE DD: enzima convertidora de angiotensina
Adaptado Rodger y col. 2014⁽⁹⁸⁾

Figura 3: Meta-análisis de HBPM para complicaciones mediadas por placenta. Reducción del riesgo relativo.



Adaptación Rodger y col. BJH 2015

Tabla 5: Diferencias entre las guías de recomendaciones para el estudio de trombofilia en aborto recurrente

PERDIDA DE EMBARAZO	ACCP 2012	ACOG 2013	RCOG 2011	ASRM 2012/13	ESHRE	Canadá 2014	SAH 2015	FASGO 2015	ALMER 2015
Definición aborto	No define		Toda Pérdida antes de 24 sem		Temprano: < 10 sem Tardío: > 10 sem	No define	No define	Pérdida antes de 24 sem	Pérdida antes de 24 sem
Definición de aborto recurrente	No define	3 o +	3 o +	No define	3 < 10 2 > 10	No define	No define	3 o +	3 o +
Cantidad abortos tempranos para inicio de estudio	3 o +	3 o +	3 o +	2 o +	3 o +	3 o +	2 o +	2 o + En algunos casos	2 o +
Anticuerpos Antifosfolipidos	Solo si SAF		Solo si SAF	No aclara que 2 no es SAF	Solo si SAF	Solo si SAF	No aclara que 2 no es SAF	Aclara que 2 no es SAF	Aclara que 2 no es SAF
< 10 sem	3 o +	3 o +	3 o +	2 o +	3 o +	3 o +	Con 2 o +	Con 2 o +	Con 2 o +
> 10 sem	1 o +	1 o +	1 o +		1 o +	1 o +	1 o +	1 o +	1 o +
Trombofilia Hereditaria									
< 10 sem	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
> 10 sem	NO	NO	SI*	NO	NO	NO	SI	Alguno casos*	SI x RCOG*

* PC;PS;RPCA/Leiden;II20210A.

Toma de decisiones ¿Qué nos dicen las guías? Tabla 5

La toma de decisiones en el manejo de las complicaciones obstétricas relacionadas con problemas hematológicos requiere de un abordaje multidisciplinario. Si bien suele suceder que cada sociedad cien-

tífica hace sus guías cada vez más intervienen varios especialistas en su diseño. La integración entre hematólogos, obstetras y especialistas en fertilidad, es un primer paso de importancia para el mejor manejo

del tema. La evaluación a cargo de especialistas en epidemiología y estadística es un requisito en muchas de las guías para dar las pautas para la revisión de aquellos trabajos en base a los cuales se darán las recomendaciones y el grado de evidencia que existe. En el embarazo la mayoría son trabajos con escaso número de pacientes y metodológicamente pobres. Recién en los últimos años se ha profundizado la importancia en hacer estudios randomizados y registrados para validar los tratamientos antitrombóticos. En la **tabla 4** (ver página 86) se sintetiza como cada sociedad científica ha encarado el tema y cuáles son sus recomendaciones para la evaluación de las trombofilias. Es importante que cada equipo de trabajo haga una revisión crítica del tema y diseñe sus propias guías. A continuación se detallan brevemente cuales son las recomendaciones de cada una y los años de publicación. Es de destacar que la tendencia es ser cada vez más estricto en no dar una recomendación si no hay evidencia.

Las guías publicadas en los últimos años que se analizarán en este capítulo son:

- 1) Guía del Colegio Americano de Especialistas Torácicos: *"American College of Chest Physicians (ACCP): Evidence based Clinical Practice Guidelines" 9th Edition (2012)*⁽²⁸⁾
 - a) Trombofilia y complicaciones obstétricas
 1. Para mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo 3 ó más antes de la semana 10 de gestación se recomienda estudiar AAF. Grado 1B.
 2. Para mujeres con historia de complicaciones obstétricas se sugiere no estudiar trombofilia hereditaria. Grado 2C
 3. Para mujeres que cumplen con los criterios de laboratorio para SAF y tienen los criterios obstétricos de 3 o más abortos se recomienda la administración antenatal de HNF a dosis profilácticas o intermedias o con dosis profilácticas de HBPM combinadas con aspirina 75 a 100 mg/día, sobre no tratar. Grado 1B
 4. Para mujeres con trombofilia hereditaria y una historia de complicaciones obstétricas se sugiere no usar profilaxis anti-trombótica. Grado 2 C.
- b) Manejo de mujeres con historia de preeclampsia o muerte fetal recurrente y sin trombofilia
 1. Para mujeres consideradas con riesgo de preeclampsia se recomienda bajas dosis de aspirina todo el embarazo, iniciando el segundo trimestre, sobre no tratamiento Grado 1B.
 2. Para mujeres con historia de 2 ó más abortos sin AAF o trombofilia se recomienda en contra de dar profilaxis anti-trombótica Grado 1 B
- 2)- Guía de la Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología: *Practice Bulletin: "American College of Obstetricians and Gynecologists". N°132 (2012)*⁽⁵⁴⁾; *N°138 (2013)*⁽¹⁰⁸⁾; *N°150 (2015)*⁽¹⁰⁹⁾
 - a) No recomienda el estudio de trombofilia hereditaria en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo ni abrupto placentae. Si bien podría haber una asociación la evidencia clínica para la profilaxis antenatal es insuficiente. No está claramente establecido si la anticoagulación podría reducir la recurrencia.
 - b) Hay insuficiente evidencia de asociación con trombofilia hereditaria para estudiar y tratar pacientes con historia de complicaciones obstétricas como la PE y RCIU.
 - c) No está recomendado el estudio del polimorfismo de la MTHFR debido a la falta de asociación con complicación obstétrica y/o incremento de riesgo trombótico.

En el boletín de 2015¹⁰⁹ sobre pérdida temprana del embarazo claramente dice que aquella mujer con un sólo aborto temprano NO requiere estudiarse.

 - d) Estudio de AAF a partir de 3 o más pérdidas y sugiere tratamiento profiláctico con AAS+ HNF o HBPM
- 3)- Guía del Colegio Ingles de Ginecología y Obstetricia: *"Royal College of Obstetricians and Gynecologists" (RCOG). Green-top Guideline N° 17 (2011)*⁽⁹⁷⁾.

¿Qué recomiendan estudiar?

- a) Anticuerpos antifosfolípidos: en toda mujer con aborto recurrente de primer trimestre o 1 ó más del segundo trimestre.
- b) Trombofilia hereditaria: recomiendan estudiar FVL, PS y PTG20210A en mujeres con pérdidas a partir del segundo trimestre. (Basado en resultados estudios Gris y col.⁽⁶⁵⁾)

¿Qué opciones terapéuticas sugieren?

- a) Las mujeres embarazadas con SAF deben ser consideradas para el tratamiento con heparina y aspirina
- b) Hay insuficiente evidencia para tratar con heparina a mujeres con pérdidas del primer trimestre y trombofilia hereditaria
- c) La heparina puede mejorar la tasa de recién nacidos en mujeres con trombofilia hereditaria y aborto del segundo trimestre. Observaciones: Única guía internacional que acepta estudiar y tratar trombofilia hereditaria en pérdida tardía

4)-**ASRM: American Society of Reproductive Medicine**⁽⁶³⁾

- a) NO sugiere el estudio de trombofilia hereditaria.
- b) Indica iniciar estudios a partir de 2 o más abortos tempranos. Incluye sólo AAF

5)-**ESHRE-SIGEP: European Society of Human Reproduction and Embryology. Special Interest Group for Early Pregnancy**⁽⁶³⁾: Última opinión 2006; acorde con su página web esta en actualización la Guía 2016.

- a) NO sugiere el estudio de trombofilia hereditaria.
- b) Indica iniciar estudios a partir de 3 o más abortos tempranos. Incluye solo AAF e indica tratamiento si cumple criterios de SAF.

6) - **SOGC Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2014.**⁽¹¹⁰⁾

- a) NO recomiendan el estudio de trombofilias hereditarias en mujeres con complicaciones adversas del embarazo (PE severa, RCIU y muerte fetal tardía) II-2D

b)- Estudiar SAF en mujeres con PRE y una muerte fetal tardía (I-B)

c)- Recomiendan HBPM+AAS en mujeres con SAF confirmado (I-C)

d)-NO recomiendan el uso de HBPM y bajas dosis de aspirina a mujeres con PRE en ausencia de SAF. (I-E)

e)- La HBPM no debe usarse de rutina en mujeres con antecedente de de complicaciones vasculoplacentarias con o sin trombofilia (excepto por el SAF) (I-C)

Guías y Consensos Nacionales 2015

7)- **SAH: Guías de la Sociedad Argentina de Hematología**⁽³¹⁾.

RECOMENDACIONES DE ESTUDIO EN COMPLICACIONES GESTACIONALES ASOCIADAS A TROMBOFILIA:
recomienda no estudiar mutación de PAI-1 y MTHFR o alteraciones del sistema fibrinolítico en mujeres con pérdidas recurrentes (2A) y no estudia la elevación de factores de la coagulación.

RECOMENDACIONES DE MANEJO TERAPÉUTICO EN MUJERES CON COMPLICACIONES GESTACIONALES ASOCIADAS A TROMBOFILIA

Tratar mujeres con 2 o más abortos de menos de 10 semanas con presencia de SAF (1B).

Si tiene aborto menos de 10 semanas sin trombofilia no tratarlo (1B).

Mujeres con 1 aborto mayor a 10 semanas y SAF lo trata.

Mujeres con aborto temprano y FVL y PTG20210A no sugiere tratamiento (2a) y si la pérdida es mayor a 10 semanas indica tratamiento.

Para preeclampsia: se indica AAS. las dosis de HBPM son profilácticas.

OBSERVACIONES

En recomendaciones de estudio no aclara cantidad de pérdidas y no aclara si estudia trombofilia hereditaria en aborto recurrente u otra complicación tardía. En tratamiento si refiere que las trata si tiene trombofilia hereditaria y aborto más de 10 semanas. No hace referencia a trombofilia en otras complicaciones vasculoplacentarias si se estudian y si se tratan.

8)- **FASGO:** *Consenso Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia*⁽³²⁾.

PÉRDIDA DE EMBARAZO

A) Menor a 10 semanas:

- Con 1 Pérdida de Embarazo: NO está indicado el estudio de trombofilia Hereditaria y/o adquirida. Grado de Recomendación A
- Con 2 o más Pérdidas de Embarazo: NO se sugiere el estudio de trombofilia Hereditaria.
Grado de Evidencia 2C. Grado de Recomendación B.
AAF: controvertido. Recomendación D: Se deberá evaluar cada situación en particular.
- Con 3 Pérdidas de embarazo: Está indicado solicitar estudios para AAF ya que cumple criterio clínico para el diagnóstico de SAF. Grado de Evidencia 1B. Recomendación A

B) Mayor o igual a 10 semanas:

- 1 Pérdida de embarazo: El estudio de trombofilia hereditaria es controvertido. Grado de Evidencia 2C. Grado de Recomendación B
Se indica el estudio de AAF ya que cumple criterio clínico para el diagnóstico de SAF. Grado de evidencia 1A. Recomendación A.

TRATAMIENTO:

HBPM 40 mg/día dosis profiláctica+ AAS. 1 A recomendación A

OBSERVACIÓN SOBRE LAS COMPLICACIONES GESTACIONALES

PE severa, RCIU y DPP. Es dudoso el estudio de Trombofilia Hereditaria por la falta de evidencia científica, el grupo sugiere evaluar cada caso en particular para realizar dicho estudio. Grado de Evidencia 2C. Recomendación D
Se recomienda el estudio de Trombofilia Adquirida. Grado de Evidencia 2C. Recomendación C

Sobre AAF: Dada la ausencia de evidencia de que las mujeres con SAF, con criterio clínico de PE o RCIU, se beneficien con el agregado de HBPM y AAS, la literatura en general no se ex-

pide a favor o en contra de este punto. El grupo recomienda su estudio, porque estas situaciones están contempladas dentro de los criterios diagnósticos de SAF.⁽²⁸⁾

Tratamiento:

Con criterio de SAF y a dosis profiláctica de HBPM 40 g/día +AAS Evidencia 2C Recomendación A

9)-**ALMER:** *Consenso de Sociedad Latinoamericana de Medicina Reproductiva*⁽³³⁾. Solo se refirió al tema de aborto.

DEFINICIÓN:

Considera aborto recurrente a la pérdida de 3 o más embarazos clínicos menores a 20 semanas de gestación (documentado por ecografía o examen histológico). Se excluyen de esta definición al embarazo ectópico y la enfermedad trofoblástica.

Dado el impacto emocional que resulta para las parejas esta situación y los valores y preferencias de la comunidad médica y de los pacientes, recomiendan iniciar la evaluación a partir de la 2° pérdida.

Recomiendan NO estudiar polimorfismos del PAI-1 y MTHFR y prueba de lisis de euglobulinas ya que es una prueba no estandarizada mundialmente.

- 1- Se evaluarán trombofilias adquiridas: AAF ante la presencia de 2 ó más abortos tempranos o 1 pérdida gestacional mayor de 10 semanas. De las causas tratables del aborto recurrente, la más frecuente es el SAF. Dado que se sugiere que la evaluación del aborto recurrente se inicie a partir de la 2^{da} pérdida gestacional, es posible que se indique tratamiento a pacientes con laboratorio positivo y 2 abortos solamente como criterio clínico; sin que ello implique diagnóstico de SAF.
- 2- Se evaluarán trombofilias hereditarias (PC-PS-FVL-PTG20210A) ante la presencia de antecedentes de 1 ó más pérdidas gestacionales mayores de 10 semanas. (Basados en RCOG)⁽⁹⁷⁾

¿CUÁNDO SE DEBE INDICAR TRATAMIENTO?

Se recomienda profilaxis en:

- Pacientes con diagnóstico de SAF o abortadora recurrente embarazada con anticuerpos positivos: Indicar AAS a bajas dosis + heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG +.
- Trombofilias hereditarias (embarazos mayores a 10 semanas) sólo HBPM a dosis profiláctica (40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG +.

Comentarios sobre las guías:

Sobre trombofilia en general

- ✓ Las Guías y Consensos Nacionales de 2015 se caracterizan por reforzar lo que NO hay que estudiar, lo cual refleja la problemática local pero a su vez claramente la tendencia actual que las Sociedades Científicas han comenzado a difundir a través del programa *Thinking Wisely*^{35,111} y Elegir con prudencia y evidencia del Grupo CAHT^{39,112}.
- ✓ Si se estudia trombofilia hereditaria el panel incluye sólo PS, AT,PC, FVL, PTG20210A.
- ✓ Si se estudian AAF sólo AL, AAC y Aβ2GPI.

Sobre aborto temprano (<10 semanas)

- ✓ El ACCP recomienda en contra de estudiar la trombofilia hereditaria pero a su vez dice que si los AAF y la trombofilia hereditaria en negativa NO hay que tratar a la mujer con abortos recurrentes y da un Nivel 1B. Igual recomendación la Guía SAH
- ✓ El resto directamente recomienda NO estudiar la trombofilia hereditaria
- ✓ Sobre AAF las Guías Internacionales recomiendan solo estudiar a partir 3 o más abortos y tratarlos con HNF o HBPM + AAS solo si tiene SAF. La SAH a partir de 2 o más. La ASRM recomienda estudiar a partir de dos o más abortos y esta conducta toma el Consenso ALMER para todos y FASGO sólo en algunos casos (no aclara cuál) y siempre a partir de 3 o mas abortos.

Sobre pérdida fetal > de 10 semanas:

- ✓ La RCOG recomienda estudiar la trombofilia hereditaria en base al estudio de Gris y col.⁽⁶⁵⁾ por la posibilidad de ofrecer tratamiento en caso de ser positiva. ALMER y la SAH igual

opción y FASGO sólo en caso particulares (no aclara cual); el resto está en contra de estudiar la trombofilia hereditaria.

- ✓ Sobre AAF todos recomiendan su estudio y tratamiento.

Sobre otras complicaciones vasculoplacentarias

- ✓ La Sociedad Canadiense no recomienda el uso de HBPM en estas complicaciones, tenga o no trombofilia hereditaria. Sólo lo recomienda en caso de tener un SAF.
- ✓ Sobre AAF todos recomiendan su estudio. La ACCP y la SAH sobre tratamiento sólo refiere AAS en PE. FASGO refiere tratarlo si cumple criterio SAF. (ALMER; ESHRE y ASRM no tocan este tema)

Hacia un cambio del paradigma:

Tomas Kuhn definió paradigma de la siguiente manera: “Considero a los paradigmas como realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica”. Chalmers⁽¹¹¹⁾ en su libro *¿Qué es esa cosa llamada ciencia?* Hace referencia a la entrada en crisis de los paradigmas y sobre la inseguridad profesional marcada para resolver problemas. “Es aquí”, dice el autor, “donde los científicos normales comienzan a entablar discusiones metafísicas y filosóficas y tratan de defender sus innovaciones, de estatus dudoso, desde el punto de vista del paradigma, con argumentos filosóficos”. El buscar la trombofilia hereditaria para atribuirle la causa de las complicaciones gestacionales se debilita cada vez más. En los últimos 5 años los estudios de cohorte⁽¹⁴⁾ y los ensayos randomizados adecuadamente diseñados y registrados^(61,63,94,102) en pacientes con trombofilia hereditaria no han mostrado ni incremento en forma significativa de las mismas asociadas a las complicaciones gestacionales ni un beneficio claro en su tratamiento con HBPM.^(92,97) Sin embargo, los mismos no fueron dirigidos a evaluar la implantación ni placentación donde otros mecanismos fisiopatológicos juegan un papel importante y probablemente poco tenga que ver la presencia de una trombofilia hereditaria como causa primaria. Queda aún por definir el beneficio de la HBPM en la prevención del aborto recurrente y trombofilia hereditaria (ALIFE 2)⁽⁷⁴⁾. Las Guías y Consensos orientan al profesional, sin embargo, en

este tema, la adherencia ha mostrado ser pobre.⁽¹¹²⁾ Esta falta de adherencia, probablemente, se deba a la sensación de que algo más puede hacerse, por las dudas, en estas complicaciones.

La hipótesis inicial sobre hipercoagulabilidad con trombosis de la vasculatura placentaria fue el sustrato fisiopatológico para asociar las complicaciones obstétricas con el SAF^(3,4) y las trombofilias hereditarias.⁽¹¹¹⁻¹³⁾ Sin embargo la coagulación parece no ser el único mecanismo responsable. La coagulación y la inflamación están íntimamente relacionadas y varias observaciones involucran a ambos mecanismos procoagulantes e inflamatorios como vías que llevan a las complicaciones gestacionales. En el caso de los AAF los experimentos *in vitro* mostraron una inhibición de la diferenciación del trofoblasto extravilloso durante la placentación.⁽¹¹³⁾ El papel del factor tisular va más allá de aquel que interviene en mecanismos de coagulación. La heparina puede atenuar *in vitro* la apoptosis trofoblástica.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾ Por lo tanto la sola hipercoagulabilidad se aleja de ser un único mecanismo por el cual la trombofilia incrementaría el riesgo de complicaciones gestacionales o una defectuosa implantación. Aun no se sabe con exactitud cuáles son los mecanismos que intervienen en las complicaciones mediadas por la placenta o porque surgen anticuerpos como los AAF⁽¹¹³⁾ o de qué manera la heparina previene dichas complicaciones.⁽¹¹⁶⁾ Se asumió inicialmente que las pérdidas de embarazos eran debidas a trombosis uteroplacentarias, pero rara vez se observa trombosis en las pérdidas embrionarias. Si la trombosis es causa o consecuencia aun no lo sabemos tampoco. Las evidencias más recientes postulan que la inflamación y la activación de complemento son el corazón del proceso patogénico. Nos preguntamos: ¿Queda actualmente algún espacio para buscar la trombofilia hereditaria asociada a las complicaciones obstétricas? Los estudios publicados alejan esta posibilidad.⁽¹¹⁷⁾ El efecto beneficioso de la HBPM en prevenir o retrasar la aparición de complicaciones severas como la PE, DPP o RCIU en un nuevo embarazo plantea un nuevo paradigma, varios autores han desarrollado y postulado diversos mecanismos.^(105-106,118) La heparina puede influir en el crecimiento trofoblástico disminuyendo la apoptosis y funcionando como un factor de crecimiento en forma indirecta y disminuir la inflamación a través de un efecto anti-complemento y citoquina.^(119,120) Se necesitan estudios que correla-

cionen el uso de heparina con la histopatología placentaria, con los estudios con doppler y la clínica del paciente.⁽¹¹⁹⁾ No está claro qué embarazo podría beneficiarse con el uso de heparina y cuándo debería iniciarse el tratamiento.⁽¹¹⁹⁾ Por lo tanto la tendencia es ir hacia una medicina con mayor precisión en la definición de la patología obstétrica, estratificada por severidad, hallazgos patológicos y marcadores biológicos conformando, así, un grupo más homogéneo.⁽¹²¹⁻¹²²⁾ La pirámide del cuidado perinatal se ha invertido⁽¹²³⁾ y hoy se apunta a la detección en forma precoz en el primer trimestre a través pruebas bioquímicas y/o hallazgos en estudios doppler de alteraciones cuyo manejo farmacológico pueda prevenir complicaciones tardías. El desafío es poder descubrir cuál es el papel de las trombofilias y la heparina en este escenario. Nicolaidis,⁽¹²³⁾ quien trabaja resaltando la importancia del cuidado prenatal ha publicado recientemente un meta-análisis sobre el probable efecto beneficioso de agregar HBPM a la aspirina en un grupo de mujeres de alto riesgo de presentar complicaciones gestacionales⁽¹²⁴⁾ y destaca que los resultados observacionales deben ser la base para el diseño de un ensayo futuro y no una recomendación para la aplicación clínica inmediata.⁽¹²⁴⁾

Comentarios finales

La demanda actual de la mujer por encontrar una respuesta a las pérdidas recurrentes del embarazo y otras complicaciones gestacionales ha hecho incrementar en los últimos años la solicitud de estudios de trombofilia. Este grupo de pacientes es vulnerable y acepta todo tipo de estudio o tratamiento para lograr llevar a término su embarazo.

La información adecuada es importante para la toma de decisiones.⁽¹²⁵⁾ La solicitud de estudios de trombofilia no es una indicación de rutina que pueda predecir qué mujer va a tener un aborto u otra complicación.

La década del 90 ya pasó, el interés por estudiar la genética en forma indiscriminada mostró sus riesgos. El decirle al paciente: “lo estudio por las dudas” no lo beneficia y a veces puede dañarlo. La medicina se definirá entre la ética del marketing y la ética profesional construida en base al interés por el beneficio del paciente.⁽¹²⁶⁾ La autonomía del paciente y del médico está en juego.⁽¹²⁷⁾ El reciente proyecto de ley con media sanción en diputados próximo a ser evaluado en senadores vulnera ambas autonomías.

La de los pacientes porque no hay una información clara y precisa; no explica beneficios ni alternativas en caso de no estudiarse o no tratarse. Indica la detección precoz de la trombofilia en mujeres en edad fértil y prefértil sanas. La de los médicos porque obliga a prescribir estudios de trombofilia hereditaria no avalados por la literatura internacional y nacional. **Yo opino** que el tema de la trombofilia y complicaciones gestacionales requiere un manejo prudente en conjunto con el obstetra, especialista en reproducción o ginecólogo y una información adecuada hacia el paciente.

A diferencia de la información que nos aportan los ensayos multicéntricos internacionales en otras áreas como la oncología o la de los nuevos anticoagulantes, va a ser difícil que contemos con ensayos de esa magnitud en este tema. Es de mi interés que este **yo opino** no sea considerado como un “libro de cocina” porque no hay una receta exacta para cada situación. He pretendido extenderme lo máximo posible en el tema con la finalidad de llegar a fondo en cada punto que considero importante. Frente a una mujer que consulta por complicaciones gestacionales antes de solicitar un estudio de trombofilia es importante que nos preguntemos por qué se lo pedimos, qué nos dice la literatura disponible y conversemos con la paciente la indicación. Vamos a tener situaciones con un alto nivel de evidencia (las menos frecuentes) y otras con un menor nivel de evidencia que nos llevará a buscar la mejor opción disponible para ese caso, sumando nuestra experiencia en algunos casos particulares. Lo que no está justificado es continuar solicitando estudios de trombofilia cuya validez no está comprobada y que prácticamente la literatura lo contraindica como son algunos polimorfismos y los estudios genéticos en mujeres sanas y en menores de edad sin antecedentes.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos:

La autora agradece a Eugenia M. Ravenna por revisar la publicación y hacer las correcciones de estilo y gramaticales.

Bibliografía

1. Grand B. and Voto L. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In *The Textbook of Perinatal Medicine*. Asim Kurjak and Frank Chevernak eds. 2nd ed. Publisher Taylor & Francis, 2006 191; 2044-2050.
2. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant “antithromboplastin”. *Acta Med. Scand.* 1975; 197:153-9.
3. De Wolf F, Carreras LO, Renaer M et al. Decidual vasculopathy and extensive infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142:829-834.
4. Sebire N, Backos M, Rai R, and Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101:258-63.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen, RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
6. Rosove M, Tabash B, Wasserstrum N et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75:630-4.
7. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-1589.
8. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent abortion associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314:253-7
9. Ginsberg JS and Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524S-530S
10. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Throm Diath Haemorrh* 1965; 13:516-530
11. Kupfermink M, Eldor A, Steinman N et als. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340:1-11.

12. Preston FE, Rosendal FR, Walker ID et als. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348:913-16.
13. Vossen Cy, Preston FE, Conard J. J . Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow up study. *Throm Haemost* 2004;2:592-6
14. Rodger M and Langlois NJ. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Throm Hemost*, 2015
15. Sasson B-J, Lensing A, Prins M y cols. Safety of Low-Molecular –Weight Heparin in Pregnancy: A systematic Review. *Throm Haemost* 1999; 81:668-72.
16. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated with enoxaparin. *Throm Haemost* 2000;83:693-697.
17. Ginsberg JS, Greer I and Hirsh I. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. *CHEST* 2001; 119:122S–131S.
18. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126(3 Suppl):627S-644S.
19. Davenport W, Kutteh WH. Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: A review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014; 41:133-144.
20. Avigliano A, Grand B. Detección de anticoagulante lúpico en mujeres con complicaciones obstétricas: sensibilidad y especificidad de las pruebas. *Hematología* 2015; 19:112-117
21. Riveros D.; Grand B.; Blanco A. Voto L. Laboratory identification of the lupus anticoagulant in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1990; 163:704-5.
22. Forastiero R R. Puntos de corte de ensayos para anticuerpos antifosfolípidos y valor clínico del inhibidor lúpico débil. *Hematología* 2013; 17:142-146
23. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L y col. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trend. *Autoimmun Rev* 2014; 13:917-930.
24. Deepa R, Arachchillage J Machin S; Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113: 13–19.
25. Grand B and Voto L. What have we Learned Regarding Pregnancy Morbidity and Antiphospholipid Syndrome? *The Open Autoimmunity Journal*. 2010; 2: 49-57
26. Voto LS, Mattioli MJ, Grand, B y col. The Obstetric Antiphospholipid Syndrome: From Sapporo to Sydney Update. *Lupus* 2010; 19(4):C128.
27. Franchini M, Martinelli I, Mannucci P. Uncertain thrombophilia markers. *Throm b Haemost*. 2016; 115:25-30. .
28. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for hereditary thrombophilia. *BJH* 2010; 149:209-220.
29. Antithrombotic and thrombolytic Therapy 8th Ed: American College of Chest Physicians ACCP Guidelines. *Chest* 2008; 133:867S-880S.
30. Bates SM , Greer IA , Middeldorp S. y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Theray and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) *Chest* 2012; 141 (2 Suppl):e691S-e736S.
31. www.sah.org/ Publicaciones. /Guías: Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2015.
32. www.fasgo.org.ar/Novedades/Consenso: Trombofilia en edad reproductiva F.A.S.G.O. (Octubre 2015) Presidente: Dr. Latino, J. Omar. Expertos: Dra. Voto, Liliana, Dra. De Larrañaga, Gabriela Dr. Bolatti, Hector, Dra. Gerde, Mariela Dra. Grand, Beatriz
33. Ciarmatori S, Hamer J, Kuperman N, Uranga Imaz M, Pasqualini A, Grand B, Aiello H, Miasnik S. Taller Latinoamericano de Consensos de Medicina Reproductiva. ALMER. Enfoque terapéutico de la pareja con aborto recurrente de causa no genética: aborto de causa hematológica: Enfoque terapéutico de la pareja con aborto recurrente de causa no genética, 2015. (en prensa por la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, SAMER).
34. Grand B, Avigliano A, Oyenard C, Ventura A, Riveros D. Niveles de homocisteína en patologías obstétricas. *Hematología*; 2001:5(2).

35. www.thinkingwisely.com. Society of Maternal and Fetal Medicine. February 2016.
36. ACMG Practice Guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013; 15(2):153-6
37. Branch W. The truth about inherited thrombophilias and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 115:2-4.
38. Louzada ML, Taljaard M, Langlois NJ y col. Psychological impact of thrombophilia testing in asymptomatic family members. *Thromb Res* 2011; 128(6):530-5.
39. www.grupocaht.com. Nota 1: Elegir con prudencia y evidencia: trombofilia hereditaria.
40. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtieu C, Marès P, Schved JF. Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparina) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thrombosis and haemostasis.* 1995; 73(3):362-7.
41. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugart C et al. respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes obstetricians and hematologists (NOHA) study. *Thromb Haemost* 1997;77:1096-103.
42. Meschengieser S. Trombofilias como cause de aborto recurrente. Unidad IV Reproducción. En: *Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.* Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva- SAEGRE. 1a ed. Buenos Aires, Editorial ASCUNE; 2012, p788-95
43. Blanco A. Laboratorio en el estudio de trombofilias. Unidad IV Reproducción. En: *Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.* Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva- SAEGRE. 2012 1a ed. Buenos Aires, Editorial ASCUNE; 2012, p796-798.
44. Blanco A. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia. Segunda Edición. Editores Blanco A, Kordich L. GRUPO CAHT 2013; Cap 11: Fibrinólisis Metodología de Estudio. p: 587-592.
45. Sarto A, Rocha M, Martínez M, Pasqualini S. Hypofibrinolysis and other hemostatic defects in women with antecedents of early reproductive failure. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60(4):441-7.
46. Sarto, Rocha M, Geller M. Enoxaparina en aborto recurrente y trombofilia tratamiento con enoxaparina adaptado a los programas de fertilidad en mujeres con aborto recurrente y trombofilia *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 406-412
47. Favalaro E, Lippi G. Coagulation update: What's new in hemostasis testing? *Thromb Res* 2011; 127:S13-S16.
48. Liu Y, Sun M, Jiang R et als. Plasminogen Activator Inhibitor-1 -675 4G/5G Polymorphism and Polycystic Ovary Syndrome Risk: A Meta-Analysis *J Assist Reprod Genet* 2014; 31:363-370.
49. Said J. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women. *J Thromb Haemost*; 2012;10(5):881-6.
50. Morgan J, Bombell S, Mc Guire W. Association of plasminógeno activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia: a systematic review. *Plos ONE*, 2013;8(2):e56907.
51. Odeh M, Haroush A, Palzur E. Inhibitor of PAI-1 Prevents abortion in CBA/J x DBA/2 mice model. *Throm Res* 131 (suppl):S71-S103.
52. Jevé Y and Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *JHRS* 2014; 7:159-169.
53. Larsen E, Christiansen O, Kolte A. New insights into mechanism behind miscarriage. *BMJ Medicine* 2013; 11:154-164
54. ACOG Practice Bulletin No 150: Early Pregnancy Loss. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics *Obstet Gynecol.* 2015.
55. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28; 363(18):1740-7.
56. Kolte AM, Oppenraaij RH, Quenby S. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2014;42:1-7.
57. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriages: a case control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446-451.
58. Ogasawara MS, Ozaki Y, Suzumori N. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocation. *Fertil Steril* 2004;81:367-373.

59. Ogasawara MS, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J ObstetGynecol Res.* 2014; 40:1174-1179.
60. Futch T, Spinosa J, Bhatt S et als. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy form maternal plasma DNA samples. *Prenatal Diagnosis.*2013; 33:569-574.
61. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood;* 2012;119(14):3269
62. Bennet SA, Catherine NB, Roopen A. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09112x
63. De Jong P, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2013; 1-18
64. Pattison NS, Chamley LW. Does aspirin have a rol in improving pregnancy outcome for women with antiphospholipid syndrome? A randomizes controlled trial. *Am J Obste Gynecol* 2004; 183:1008-12.
65. Gris JC, Mercier E, Quere I et al. Low-molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitucional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;
66. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA et als. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2016;
67. Ashie LM, Duley L, Henderson Smart DJ et als. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a metanálisis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575):1791-1798. 103:3695-9.
69. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprofilaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review. *Blood* 2005;106:401-7.
70. Gris JCR. Low molecular weight heparin has no place in recurrent miscarriages: debate- against the motion. *Thromb Res* 2011; 127 (suppl 3):S105-110.
71. Middeldorp S. Low molecular weight heparin has no place in recurrent miscarriages: debate- for the motion. *Thromb Res* 2011; 127 (suppl 3):S100-104.
72. De Jesus G, Agmon-Levin N, Andrade C et al. 14 th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2014, 13:795-813
73. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362:1586-1596.
74. de JongP, Quenby S, Bloemenkamp K et al. ALIFE2 sturdy: Low Molecular weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia- study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:208
75. Brenner B, Bar J, Ellis M. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril.* 2005 Sep; 84(3):770-3
76. Grand B, Ventura A, Riveros D. Enoxaparina en pacientes con pérdidas embriofetales y anticuerpos antifosfolípidos: Dosis de 40 mg diarios. *ABCL,* 2002 Suplemento 3:119.
77. Grand B, Riveros D. Evolución gestacional de mujeres con pérdidas embriofetales y anticuerpos antifosfolípidos tratadas con enoxaparina. *ABCL.* 2000; 2:123, 2000.
78. Grand B. Manejo antitrombótico en el Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. *ABCL* 2004; 4: 37-38.
79. Grand B.; Ventura A.; Riveros D. Anti Factor Xa activity of enoxaparin in pregnant women with pregnancy loss associated with antiphospholipid antibodies. *Throm Res,* 2005; 115S:110
80. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J of Rheumatol.* 1987; 26(5):324-6,
81. Mak A, Cheung MW, Cheak AA et als. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* *Rheumatology* 2010; 49:281-288
82. Empson M, Lassere M, Craig JC. Prevention of recurrent miscarriages for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane database Sys Rev* 2005; 2 CD002859.

83. Clark P, Walker ID, Langhorne P et al. The Scottish Pregnancy Intervention Study: a multicentre randomised controlled trial of low molecular heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115(21):4162-4167.
84. Visser J, Ulander VM, Helmerhost FM et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriages with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011;105(2):3095-3699.
85. Connors JM. Preventing pregnancy loss. *Blood* 2014;123:308-309
86. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from NOH-APS observational study. *Blood* 2013; 123(3)414-421.
87. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2013; 123(3)404-413.
88. Korin J. Trombofilia y complicaciones del embarazo. *HEMATOLOGIA* 2012;16:86-92
89. Lopes Laudelino and Jacob G. Thrombophilia testing in pregnancy: should we agree to disagree?. *J Perinat. Med* 2015;43(2):269-272.
90. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*.2015; 125(14):2200.
91. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *ETHIG II. Ann Intern Med* 2015; 162:601.
92. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(1):81-6.
93. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA et als. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized controlled HepASA. *J Rheumatol* 2009; 36:279-287
94. de Vries JIP, van Pampus MG, Bezemer PD et als. Low-molecular weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset of preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012; 10:64-72.
97. Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; Feb 2. pii: blood-2015-12-626739. [Epub ahead of print]
96. Rodger M. Important publication: missing key information. *Blood* 2004; 104:3413-4.
97. Regan L, Backos M & Rai R. the investigation and treatment of couples with recurrent first trimester and second trimester miscarriages. Royal College of Obstetricians and Gynecologist Green-top Guideliness N°17. RCOG Press, London. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog.corp/GTG17recurrentmiscarriage.pdf>.
98. Rodger M, Langlois N, de Vries J et al. Low molecular weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Systematic Reviews* 2012; 3:69-80.99.
99. Duffet L and Rodger M LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *BJH* 2015; 168:619-638.
100. Rodger M, Carrier M, Le Gal. Meta-analysis of low molecular weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014; 123(6):822-828.
101. Gris JC, Chauler C, Faille J et als. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomized controlled NOH-AP trial. *Blood Coag Fibrinol Cell Haemost* 2010; 104:1-9.
102. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014; 384:1673.
103. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD006780.

104. HOPPE: High Risk Pregnant Women Trial: Low molecular weight heparin prophylaxis for placental mediated complications of pregnancy. <http://clinicaltrials.gov/clinical-trials/show/NCT01388322>.
105. Gris JC, Chauler C, Molinari N et al. Addition of enoxaparin to aspirin for secondary prevention of placental vascular complications in women with pre-eclampsia. The pilot randomized controlled NOH-PE. *Throm Haemost* 2011; 106:1053-1061.
106. Rey E, Garneau P, David m et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *JTH* 2009; 7:58-64.
107. Mello G, Pallaretti E, Fantini C et al. Low molecular weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women Hypertension. 2005; 45:86-91.
108. ACOG Practice Bulletin No 132: Antiphospholipid Syndrome. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics *Obstet Gynecol.* 2012; 120(6):1514-1521.
109. ACOG Practice Bulletin No 138: Inherited Thrombophilia in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics *Obstet Gynecol.* 2013;
110. Chan W, Rey E, Kent N et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(6):527-553
111. Alan Chalmers. ¿Qué es esa cosa llamada ciencia? Cap:8 pp:98-122. Editorial Siglo XXI. 2010. 2da Edición. Leaf RK, Connors JM.
112. Boogaard E, Hermens R, Franssen. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Hum Reprod* 2013; 28:2898-2904.
113. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid síndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:1033-44.
114. Hossain N, Schatz F, Paidas M et al. Heparin and maternal fetal interface: Why should it work to prevent pregnancy complications? *Throm Res* 2009;124:653-655.
115. Ghidini A. Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation. *Prenatal Diagnosis* 2014;43:1-6.
116. D'Ippolito S, Santamaria Ortiz A, Di Simone N et al. Low molecular weight heparin in obstetric care: A review of the literature. *Reprod Sciences*; 2011;18(7):602-613.
117. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology* 2014; 393-399
118. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2008; 14:623-45
119. Ferrazi E, Muggiasca M, Gervasi MT. Low molecular weight heparin. Does it represent a clinical opportunity for preventing preeclampsia associated with fetal growth restriction? *J Maternal Fetal & Neonatal Medicine* 2015. 28; 13:1525-1529. DOI: 10.3109/14767058.2014.963045
120. Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015. Nov. pii: 1076029615615972 (online).
121. Greer I, Brenner B, Gris JC. Antithrombotic treatment for pregnancy complications which path for the journey to precision medicine?. *BJH* 2014;
122. Simcox L, Ormesher L, Tower C et al Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci* 2015; 16:28418-28428.
123. Nicolaides K. Turning the pyramid for prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29:183-196.
124. Roberge S, Demers S, Nicolaides K. Prevention of preeclampsia by low molecular weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. (online)
125. Grand B. Valores y Preferencias de los pacientes. *HEMATOLOGÍA* 2014;18:126-132
126. Pellegrino E. An Introduction. The Philosophy of medicine reborn. Engelhart T, Jotterand F, 2008 p 1-19. University of Notre Dame Press, Indiana.
127. Pellegrino E. Patient and Physician autonomy. The Philosophy of Medicine reborn. Engelhart T, Jotterand F, 2008 cap. 10 p 204-227. University of Notre Dame Press, Indiana.