

Hemostasia y trombosis en las complicaciones obstétricas

Disorders of thrombosis and haemostasis in pregnancy

Controversias sobre la evaluación de trombofilia en las complicaciones obstétricas y los procedimientos de fertilización "in vitro"

Controversies in thrombophilia testing in obstetric complications and "in vitro" fertilization procedures

Grand B E

*Departamento Materno Infantil. División Obstetricia.
Hospital "Juan A Fernández".
Facultad de Medicina. UBA.*

bgrand@arnet.com.ar



III CURSO
EDUCACIONAL
DE LA ISTH.
EDUCACIONAL I

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT
Septiembre 2016

Palabras clave: Trombofilia,
Fallos de implantación,
Tromboembolismo venoso.

Keywords: Thrombophilia,
Implantation failures,
Venous thromboembolism.

Introducción

Si nos referimos en primer lugar a las recomendaciones actuales sobre el estudio de trombofilia referente a enfermedad tromboembólica venosa (ETE), la mayor parte de las guías no lo sugieren^(1, 2). Stevens y col.⁽³⁾ hacen referencia al tema: se recomienda NO estudiar las trombofilias en la mayoría de los casos. Su determinación debe efectuarse en forma selectiva y sólo en aquellas situaciones en las cuales la información obtenida influiría en una decisión importante para el paciente que supere los riesgos potenciales de su solicitud. A su vez hoy sabemos que la presencia de una o más trombofilias hereditarias no es un factor predictivo de recurrencia.

Lo dicho anteriormente debe hacernos reflexionar sobre la solicitud de estas pruebas, en particular en áreas donde su validez es dudosa, como sucede en

las complicaciones gestacionales y en fallos de implantación recurrentes. En una revisión reciente del tema se planteó un cambio del paradigma trombótico apoyado, entre otros, por los últimos resultados sobre la intervención terapéutica con antitrombóticos en abortadoras recurrentes⁽⁴⁾.

En lo referente a las controversias sobre estudios de trombofilia y profilaxis anticoagulante para la prevención de complicaciones recurrentes del embarazo contamos en este suplemento con los trabajos de Bates S⁽⁵⁾ y Gumpel C⁽⁶⁾. Enfocaremos este artículo en lo referente a las técnicas de reproducción asistida (TRA), en particular a los procedimientos de fertilización "in vitro" (FIV).

Objetivos de aprendizaje

- Evaluar los datos disponibles sobre el estudio de trombofilia en mujeres que van a TRA.
- Discutir la problemática actual sobre el tema.
- Describir el grado de evidencia sobre el uso de antitrombóticos en fallos recurrentes de implantación (FRI) y si hay recomendaciones universalmente aceptadas.
- Evaluar el riesgo trombótico y la prevención del mismo durante las TRA y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Abordaje del tema

- Asociación entre trombofilia y FRI.
- Uso de tratamiento antitrombótico para prevenir los FRI.
- SHO.
- ETEV en TRA y SHO: riesgo y prevención con antitrombóticos.

Asociación entre trombofilia y FRI

La TRA puede ser de baja complejidad, como es la inseminación artificial, o de alta, que corresponde a la FIV que es la unión del óvulo con el espermatozoide en el laboratorio “*in vitro*”, con el fin de obtener embriones ya fecundados para transferir al útero

materno. La fecundación de los óvulos puede llevarse a cabo mediante técnica de FIV convencional o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). La ovodonación es el proceso en el cual una mujer recurre a óvulos de una donante.

El fallo de implantación es frecuente en mujeres que van a TRA. Sólo un 30 a 40 % de mujeres logran un embarazo, y factores como la edad son sumamente importantes. Los factores que llevan a FRI son múltiples y muchos aún no conocidos. Pueden estar relacionados con la implantación, placentación y el embrión. Una dificultad habitual, y que a su vez afecta la evaluación de los estudios relacionados con FRI, es su definición. En general se refiere al fallo de implantación luego de la transferencia de 3 embriones de buena calidad (algunos no aclaran estadio) o fallo de por lo menos en 10 embriones en múltiples ciclos. La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva define a la falla recurrente de implantación (FRI) como la imposibilidad de lograr un embarazo clínico luego de transferir al menos 4 blastocistos u 8 embriones de día 3 de buena calidad en ciclos consecutivos, en fresco o criopreservados, en mujeres menores de 38 años. Bajo la hipótesis de que la trombofilia podría estar relacionada con los FRI, ya sea por microtrombosis en sitios de implantación o alterando la invasión trofoblástica, fueron publicados varios trabajos que se resumen en la **Tabla 1**⁽⁷⁾.

Tabla 1. Estudios sobre la asociación de trombofilia en TRA

Trombofilia	Tipo de estudio	No	Posibilidad de embarazo viable
Factor V Leiden	Caso-control	8	OR=3.08 (IC 95% 1.77-5.36)
	Cohorte	3	RR=0.62 (IC 95% 0.35-1.08)
Mutación gen protrombina 20210	Caso-control	8	OR=1.48 (IC 95% 0.71-3.06)
	Cohorte	2	RR=0.85 (IC 95% 0.36-1.97)
Deficiencia PC	Caso-control	3	RR=1.68 (IC 95% 0.17-16.49)
Deficiencia PS	Caso-control	3	RR=1.58 (IC 95% 0.48-5.49)
Deficiencia AT	Caso-control	3	RR=2.09 (IC 95% 0.35-11.28)
Anticuerpos antifosfolípidos	Caso-control	20	OR=3.33 (IC 95% 1.77-6.26)
	Cohorte	10	RR=0.97 (IC 95% 0.58-1.68)

Adaptado de: Di Nissio et al. *Blood*. 2011;118(10):2670-2678.
Bates S. *Hematology*. 2014; 379-387.

Se observó un incremento para el FV Leiden en estudios caso control que no se confirmaron en los de cohorte. En otros estudios de muy bajo nivel se postularon varias trombofilias cuyo valor actual como riesgo trombótico no está considerado. El estudio de cohorte de Ricci y col. tampoco encontró asociación con FV Leiden o la mutación del gen de protrombina. En relación con los anticuerpos antifosfolípidos, si bien los mismos pueden estar elevados, su relación con los FRI no está firmemente estudiada y confirmada⁽⁸⁾. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) no recomienda su estudio.

Uso de tratamiento antitrombótico para prevenir los FRI

Los estudios presentados y evaluados en diferentes meta-análisis varían de acuerdo con los métodos estadísticos utilizados. Si bien mostraron un beneficio leve en la tasa de recién nacidos comparados con placebo o no tratamiento, sus resultados son de muy bajo grado. De esta forma es presentada también la última revisión Cochrane 2014. Los estudios en conjunto no suman más de 400 pacientes y, si comparamos las variables que pueden existir, queda mucho aún por evaluar respecto de este tema⁽⁷⁾. Esto explica en parte la diferente de opinión entre los especialistas. Hay grupos de trabajo que opinan que hay que estudiar la trombofilia y otros que no, siempre después de FRI. No contamos con una definición clara sobre este tema, pero su estudio de rutina no está indicado. Los autores de los meta-análisis concluyeron^(7,9):

- Sobre el beneficio o no con el uso de heparina no fraccionada o de bajo peso queda aún por realizar estudios de buena calidad metodológica. Los meta-análisis incluyen estudios pequeños, de baja calidad y extremadamente heterogéneos en términos de criterios de inclusión y de intervención.
- Los criterios de evidencia son de muy bajo grado y no está claro si la HNF o HBPM tiene un beneficio que impacte sobre las TRA.
- Se requiere de estudios adecuadamente diseñados para determinar eficacia y seguridad del uso de la heparina peri-implantatoria para mejorar los resultados de las TRA.

Algunos trabajos se refieren al uso de coadyuvantes en el caso de FRI. En este caso los antitrombóticos, como el caso de la heparina, se han incluido entre

los diferentes fármacos a ser evaluados como de posible utilidad en esta población. Tal es el caso de la presentación en ESHRE 2012, revisión sistemática y meta-análisis de Potdar y col.⁽¹⁰⁾ (2013), las recomendaciones de la Sociedad Británica de Fertilidad por Nardo y col (2014)⁽¹¹⁾ o la reciente publicación de Mekinian y col. (AJRM, 2016)⁽¹²⁾.

Si es necesario el estudio de trombofilia o no en esta área es un tema de debate que aún no está definido. Varias publicaciones se refieren a un beneficio de la heparina más allá del antitrombótico (Nelson y col.⁽¹³⁾).

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)^(14,15)

- EL SHO es una potencial complicación iatrogénica de la estimulación ovárica controlada (EOC) durante las TRA, que puede poner en riesgo la vida. La EOC está dirigida a producir múltiples folículos ováricos para incrementar el número de ovocitos.
- Incidencia: leve 20-30%; 3-6% moderado; 0.1-2% severo. La gonadotropina coriónica humana (hCG) juega un papel fundamental en el SHO.
- La producción de sustancias vasoactivas como angiotensina y VEGF incrementa la permeabilidad capilar produciendo un tercer espacio con acumulación de fluidos y depleción de volumen intravascular.
- Signos y síntomas: ascitis, derrame pleural, hipotensión, oliguria, tromboembolismo, pudiendo llegar a fallo multiorgánico.
- Prevención: estudios futuros están dirigidos a lograr TRA libres de SHO: “freeze-all approach”; uso de kisspeptina y agonistas de dopamina (carbegolina).

No hay indicación de estudiar la trombofilia, la misma no influye el tratamiento antitrombótico en caso de SHO severo. Tablas 2 y 3.

ETEV en TRA y SHO: riesgo y prevención con antitrombóticos

Es reconocido que las TRA confieren un riesgo de ETEV⁽¹⁴⁾, aunque la magnitud del mismo es baja. La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en FIV es de 0.1-0.5% de ciclos de tratamientos. Se explica en parte por el incremento de los factores plasmáticos de coagulación, el SHO y factores de riesgo propios de cada mujer. La localización a nivel

de miembros superiores es más frecuente. Esto se cree que es debido al incremento de drenaje de líquido peritoneal (con propiedades inflamatorias) por el conducto torácico que drena en las venas subclavias.

Tabla 2. Sugerencia disponible de guías para el estudio de trombofilia en TRA

GUIA	SUGERENCIA
Guías de la Sociedad Británica de Hematología	No está recomendado el estudio de trombofilia en mujeres asintomáticas antes de TRA ni en caso de SHO (Grado 1B).
Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM)	No está sugerido el estudio de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres que van a FIV. No se justifica el tratamiento en base a datos disponibles.
Guía Sociedad Argentina de Hematología (SAH)	No hay evidencia a la fecha sobre la utilidad de estudio de trombofilia en pacientes que presenten fallas en implantación (Guía 2015 pág. 297).

Tabla 3. Sugerencia disponible de guías para la prevención de ETEV en TRA y SHO

GUIA	SUGERENCIA
ACCP 2013	En contra de recomendar de rutina profilaxis en mujeres que van a TRA (Grado 1B). En SHO severo profilaxis con HBPM por 3 meses post resolución de los síntomas (Grado 2C)
ASRM	SHO severo: medias elásticas, HNF 5000 U c/12 y CNI si están en cama. (sin evidencia comprobada)
ESHRE 2013	Toda mujer que va a ser sometida a una FIV debe ser evaluada para riesgo TEV. Tener en cuenta su historia personal de TEV y familiar; al igual que otras condiciones: edad, obesidad, TF si dispone (no comprobado). Si concibe bajo SHO seguir hasta 13 s con profilaxis (no comprobado).
SAH 2015	Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal estrogénica, con familiares. de 1er. grado con trombofilia conocida sintomática (2 A) (Guía 2015 pág. 296)
RCOG 2015	SHO severo + 2 factores de riesgo profilaxis con HBPM (Grado C).
Canadá SGO y fertilidad	SHO deben ser consideradas para tratamiento con dosis profilácticas de anticoagulantes (II-2B)

Se ha descrito también un efecto aditivo entre las TRA y el embarazo en particular si es múltiple. Para determinar la incidencia de TEV durante el embarazo luego de FIV, Henriksson y col. analizaron la información de 23.498 mujeres y las compararon con 116.960 embarazadas que no fueron a FIV. Se evaluó la presencia de TEV en primer trimestre que

fue de 4.2/1000 en las que fueron con FIV contra 2.5/1000 de las que concibieron espontáneamente. Otro estudio hecho en Suecia también comprobó que el riesgo era mayor en primer trimestre luego de TRA. No observaron riesgo aumentado en aquellas mujeres que efectuaron su ciclo de transferencia con embriones congelados. Este último dato refuerza el

concepto que el estado de hipercoagulabilidad inducido por la inducción de la ovulación está directamente relacionado con el TEV.

Sobre el manejo antitrombótico en casos de SHO severo la tabla 3 muestra las sugerencias de algunas Guías y Sociedades Científicas⁽⁷⁾. La ACCP⁽³⁾ limita el uso de profilaxis antitrombótica a tres meses luego del SHO severo y no aconseja su uso fuera del SHO. Hay otras estrategias que las sociedades de fertilidad proponen para prevenir el SHO, como posponer la transferencia de embriones en aquellos casos que presentan riesgo de SHO y usarlos en el ciclo siguiente sin estimulación.

Sin embargo una mujer que va a ir a TRA puede tener otros riesgos de ETEV que merecen ser considerados: edad avanzada, reposo en cama, ETEV previa o trombofilia conocida previamente. La Sociedad Europea de Medicina Reproductiva (ESHRE) sugiere en toda mujer que va a ir a una estimulación ovárica se haga una evaluación personalizada sobre el riesgo ETEV. Debe considerarse especialmente lo referente a antecedentes personales y familiares de ETEV. La RCOG también propone esquemas de profilaxis en base a los factores de riesgo.

En conclusión si bien el riesgo no es elevado, los datos demuestran que la FIV es un factor de riesgo de TEV durante el embarazo y puerperio. La FIV debería incluirse dentro de los factores de riesgo a considerarse al momento de determinar el riesgo individual de TEV de cada paciente⁽¹⁶⁾.

Declaración de conflicto de interés:

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stevens S et al. Guidelines for the evaluation and treatment of hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:154-164.
2. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for hereditary thrombophilia. *BJH*. 2010;149:209-220.
3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP). *Chest*. 2012;141 (2 Suppl):e691S-e736S.
4. Grand B. Yo Opino: Complicaciones gestacionales y trombofilia. *HEMATOLOGIA*. 2016;20:70-98.
5. Bates S. Controversies in thrombophilia testing and anticoagulant. Prophylaxis for the prevention of recurrent pregnancy complications. *Hematología*, Número Educativo, XII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis. 2016,189-202.
6. Gumpel C. Tratamiento antitrombótico en las complicaciones obstétricas. Rol de la heparina luego de los estudios randomizados. *Hematología*, Número Educativo, XII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis. 2016,226-232.
7. Bates S. Anticoagulation and in vitro fertilization and ovarian stimulation. *Hematology*. 2014;379-387.
8. De Jesus G, Agmon-Levin N, Andrade C et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:795-813.
9. Di Nissio et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction techniques: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118(10):2670-2678.
10. Potdar N y col. Adjunct low-molecular weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:674-684.
11. Nardo L y col. British fertility society policy and practice committee: adjuvants in IVF: Evidence for good clinical practice. *Human Fertility*. 2014; online 1-14.
12. Mekinian y col. Unexplained Recurrent miscarriages and recurrent implantation failure: Is there a place for immunomodulation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76:8-28.
13. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update*. 2008;14:623-45.
14. Grandone E, Villani M. Assisted reproductive technologies and thrombosis. *Throm Res*. 2015;Suppl.1: S44-45.
15. El Tokhy O et al. State of the assisted reproductive technologies in United States 2016. *Women's Health*. 2016:1-8.
16. Hansen AT et al. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2014;29(3):611-7.