

Trombofilia y complicaciones del embarazo

Korin J.

Consultorios Hematológicos. Sanatorio de los Arcos.
Buenos Aires. Argentina

E-mail jkorin2009@hotmail.com

Fecha de recepción: 01/05/2012
Fecha de aprobación: 05/05/2012



ARTÍCULO
ORIGINAL

Yo Opino

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 2: 86-92
Mayo-Agosto, 2012

RESUMEN

Diversos estados trombofílicos congénitos y adquiridos se han imputado como responsables en complicaciones del embarazo tempranas y tardías. En el artículo se analiza esta asociación y sus perspectivas de causalidad. Asimismo se revisan las indicaciones de estudios de laboratorio para el diagnóstico de trombofilia y su eventual traslado a la indicación de heparina de bajo PM y aspirina. Los datos de medicina basada en la evidencia son cruciales en la correcta prevención de estas patologías que provocan justificada ansiedad en las familias y en el equipo de salud involucrado en su atención.

Palabras claves: Trombofilias embarazo antitrombóticos

ABSTRACT

Congenital and acquired thrombophilic states had been reported as related to several early and late pregnancy complications. This article analyzes this association, not necessarily causal. Indications for screening are also discussed as well as the implications for therapy with low molecular weight heparin and aspirin to prevent recurrences in future pregnancies. Evidence based medicine is crucial to aid in the correct prophylaxis of these situations that bring justified anxiety in the families and the health team involved.

Key words: Thrombophilia, pregnancy, antithrombotics

"Nada más estimulante que escribir acerca de algo sobre lo que se ignora todo".

Daniel Guebel

El embarazo es una situación fisiológica con un resultado habitualmente gratificante para la pareja y el equipo de salud. Cuáles mecanismos genéticos, epigenéticos y ambientales hacen que el curso sea el

deseado es virtualmente ignorado a esta altura del desarrollo médico. No obstante, y con causas múltiples, existen diversas situaciones incluso repetitivas que lo complican y que producen notable ansiedad para realizar prevención secundaria en futuros intentos con la intención de mejorar la mala experiencia previa. Dividiré estas situaciones en muy precoces (fallos de implantación, especialmente asistida), precoces (pérdidas recurrentes de embarazo hasta la semana 12°), tardías (pérdida de embarazo luego de la semana 20°) y enfermedad isquémica placentaria. Es comprensible la intención de las futuras madres de encontrar cualquier forma de tratamiento farmacológico o instrumental pretendidamente beneficioso. Dichas prácticas suelen estar precedidas por algún procedimiento de laboratorio o de imágenes que les dan sustento y por la escasez de estudios randomizados, son de carácter generalmente experimental, no avalado o aún desaconsejado por estudios clínicos. La ansiedad de las mujeres deseosas de llevar a cabo un embarazo exitoso no debe ser el pretexto para terapéuticas prolongadas, molestas, de potencial riesgo y alto costo, que llenan los consultorios de fertilidad con la fórmula sencilla y apetecible de heparina de bajo PM + AAS= 80% de éxitos. Si no existiera la heparina, probablemente tampoco se habría inventado la trombofilia diría Oscar Wilde, ya que el estudio de la trombofilia ha pasado a ser la llave que abre la puerta hacia el tratamiento reclamado por la mujer y que busca indicar el médico hematólogo u obstetra, por razones no necesariamente altruistas .

Definición de trombofilia

Se define como trombofilia una condición permanentemente congénita o adquirida que facilita el desarrollo

de tromboembolismo venoso (TEV). La primera mención de esta palabra en la literatura médica antecede en casi 30 años a la primera familia descrita con déficit de AT y pertenece a Nygaard KK¹. Le resulta al autor difícil rastrear con certeza la primera conexión entre trombofilia y complicación obstétrica, pero provisionalmente aceptaré como tal un hallazgo de exceso de pérdidas fetales recurrentes en familias con TEV y trombofilia². Unos años antes, ya se había descrito la asociación de anticuerpos antifosfolípidos con abortos recurrentes³ y la complicación obstétrica pasó a incorporarse a los criterios clínicos de síndrome antifosfolípido desde los primeros intentos en consensuar dicho diagnóstico⁴. De allí a asimilar las mutaciones trombofílicas productoras de déficit de AT, PC y PS al efecto deletéreo del síndrome antifosfolípido y de pasar a la caza de nuevos estados trombofílicos, todo siguió linealmente. La búsqueda de polimorfismos con frecuencia más alta en la población general que las mutaciones clásicas, logró identificar el Factor V Leiden y la Protrombina 20210. Allí queda completado el quinteto trombofílico. A pesar de extensa investigación en los últimos 10 años a través de estudios más sofisticados del genoma como el GWAS, no se han podido hallar otros polimorfismos trombofílicos o potencialmente nocivos para el embarazo. Remarco que sólo son cinco los estados trombofílicos congénitos reconocidos, porque la MTHFR y los Polimorfismos en el promotor del PAI-1 no han demostrado aumento del riesgo de TEV ni de embarazo complicado⁵⁻⁷. Esta restricción en el diagnóstico de trombofilia a una dicotomía positiva (alguno de los cinco dio una prueba alterada y este resultado fue confirmado al menos una vez) o negativa (nunca se demostró resultado alterado) es necesariamente falsa. En primer lugar se debe tener en cuenta la inexactitud del diagnóstico de laboratorio como muestra la tabla 1 de un estudio británico de control de calidad.

En 2° lugar, al menos en TEV, es obvio que existen familias con varios integrantes que han pa-

decido TEV idiopático y no tienen ninguna de las trombofilias actualmente conocidas pero sugieren fuertemente otras condiciones trombofílicas aún no identificadas. Esto es, decir que alguien no tiene trombofilia es siempre provisorio.

Definición de complicaciones del embarazo

Fallo de implantación tiene una definición laxa que va desde el fallo con 10 embriones de buena calidad a una más estricta en la que se considera tal si la paciente es menor de 37 años y ha recibido 3 embriones de buena calidad o es mayor de 37 y ha recibido 2.

Pérdida fetal se define por la identificación previa del diámetro apropiado corona-polo inferior con actividad cardíaca, seguida por pérdida de la misma. Aborto recurrente se define por tres pérdidas consecutivas tempranas o dos tardías. Algunos expertos consideran suficiente dos pérdidas consecutivas tempranas para este diagnóstico. Las parejas con aborto recurrente pueden dividirse en subgrupos de acuerdo con su historia reproductiva: primario (sin embarazos a término con producto vivo de la concepción), secundario (serie de pérdidas consecutivas luego de un nacido vivo) y terciario (tres abortos pero no consecutivos). Probablemente esta división corresponda a diferentes mecanismos fisiopatológicos. El aborto recurrente secundario ha sido asociado más frecuentemente con factores inmunológicos y el primario con trombofilias. Aborto temprano comprende un diagnóstico ecográfico de embarazo intrauterino sin actividad cardíaca o ausencia de crecimiento del diámetro sacro-coronal en 1 semana o presencia de saco vacío a < 12 semanas de gestación, Pérdida fetal tardía es la que ocurre luego de 12 semanas de edad gestacional. Otros autores, sin embargo, fluctúan en el diagnóstico de pérdida tardía entre la semana 10° y la 20°. Complicaciones hipertensivas del embarazo: Se define hipertensión gestacional a la elevación de TArt sistólica igual o mayor a 140 mmHg y/o diastólica

TABLA 1.- Preston FE y col. Estudio UK NEQAS. 2003

Diagnóstico	% diagnóstico correcto	% diagnóstico incorrecto	% normal
Déficit de PC	88.3	10	1.7
FVL heterocigota	80.5	18.9	0.6
Déficit de PS	79.8	17.5	2.7
FVL homocigota	91.3	4.1	4.7
Normal (Plasma standard SSC)	-	20.5	79.5
Déficit de AT	88.2	6.1	5.7

de al menos 90 mmHg en forma persistente y sin antecedente previo hipertensivo, luego de la semana 20. Pre-eclampsia se define como hipertensión gestacional asociada a proteinuria de al menos 300 mg/día y manifestaciones de insuficiencia renal, daño hepático o neurológico, trombocitopenia, hemólisis o coagulopatía por consumo, constituyendo esta última constelación el llamado síndrome HELLP, como forma más severa de pre-eclampsia.

En resumen, las definiciones más estrictas de las complicaciones obstétricas permiten una precisa ubicación del problema a estudiar. No obstante, en la práctica la solicitud de estudios trombofílicos se ha extendido a la pareja con aborto único (virtualmente similar a estudiar a la población general) o a hermanas nunca embarazadas de pacientes con complicaciones obstétricas o aún a paciente con embarazo previo con recién nacido vivo con peso en percentilos bajos pero no patológicos.

Fallos de implantación y trombofilia congénita

La historia natural de los fallos de implantación revela un alto porcentaje de fracasos (2/3 de los embriones transferidos no se implantaron adecuadamente en una serie europea del 2006)⁸. Los factores causales son: 1) Receptividad endometrial disminuida –medio endocrino inadecuado, desarrollo endometrial escaso, anormalidad anatómica, disregulación de citoquinas-, 2) Factores embrionarios- anomalías cromosómicas, fragmentación, endurecimiento de la zona pelúcida, sincronía embrio-materna-, 3) Condiciones maternas: autoanticuerpos, trombofilias, endometriosis, hidrosalpinx, leiomiomas, dificultad en la transferencia, stress psicológico.

Se ha hallado trombofilia, sobre todo combinada, en el 35-74% de mujeres con fallos de fertilización. El mecanismo preciso del efecto negativo de las trombofilias en esta etapa temprana es desconocido pero debería comprometer al proceso de decidualización o de interacción entre trofoblasto y los capilares uterinos dilatados maternos. Paradójicamente, se ha demostrado que con el FVL + en el par materno-embionario, la tasa de implantación fue de 90% comparado con 49% en pares negativos para FVL. Sólo se cuenta con series pequeñas de mujeres tratados con HBPM antes o durante la transferencia embrionaria. El mejor estudio y el único randomizado, revela en 83 mujeres una tasa de nacimientos de 23.8% en las que recibieron enoxaparina 40 mg versus 2.8% en el grupo placebo⁹.

Abortos recurrentes y trombofilia congénita

Aproximadamente 15% de los primeros embarazos finaliza en aborto. La tasa de éxitos en un

segundo intento es similar a la de las que no han tenido aborto. Sin embargo un 5% repiten aborto en el siguiente intento y un 1% presentan 3 fallos consecutivos, constituyendo la definición clásica de pérdida fetal recurrente. Si bien para cada mujer su experiencia previa negativa es del 100%, su posibilidad de éxito sólo con cuidados propios de embarazos de alto riesgo es superior al 70%. De esto se infiere la falacia de la comparación de historia previa de infertilidad vs resultado de embarazo actual con un tratamiento previamente no administrado (generalmente heparina +/- aspirina). El fenómeno estadístico de regresión hacia la media aplicado a esta condición de pérdidas de embarazo, avala esta recomendación en un aleccionador estudio de Lindqvist y Merlo¹⁰.

Las causas de abortos recurrentes tempranos son variadas:

- 1) Anomalías genéticas como trisomías, poliploidías, monosomías, más frecuentes en las pérdidas tempranas y en madres de mayor edad. Se deben detectar en el estudio genético fetal-placentario. Estudios más sofisticados en tejido placentario han hallado variación en el número de copias en cromosoma 5 y variaciones en expresión de genes de apoptosis (TRAIL). Combinaciones específicas de HLA-C paterno y receptor materno de Ig-like killer (KIR) pueden ser responsables de regular la cantidad de linfocitos NK uterinos y la capacidad invasiva del trofoblasto¹¹. Traslocaciones maternas balanceadas son las responsables de hasta el 2% de pérdidas recurrentes de embarazo.
- 2) Factores anatómicos como útero septado, arcuato o bicorne, miomas o adherencias todos ellos susceptibles de corrección por metroplastia histoscópica.
- 3) Factores endocrinos como ovario poliquístico, hipofunción tiroidea, disminución de producción de progesterona por el cuerpo lúteo o resistencia a la progesterona en el endometrio, hiperprolactinemia.
- 4) Factores inmunológicos como síndrome antifosfolípido, anticuerpos antitiroideos, exceso de NK circulantes o endometriales, desbalance Th1-Th2 en citoquinas endometriales.
- 5) Trombofilias. Dada la baja frecuencia en la población general de los déficit de AT (0.02%), PC (0.2%) y PS (0.03-0.1%), los datos sobre los polimorfismos de FVL (3-7%) y protrombina (1-4%) son los más fáciles de evaluar. La asociación de FVL y pérdida de embarazo es más fuerte para pérdida no recurrente en el segundo trimestre que para aborto recurrente temprano. Cuatro estudios de cohorte han asociado el impacto del FVL sobre pérdidas fetales recurrentes, con resultados contradictorios, dos demostrando una

tendencia al efecto negativo y dos con resultado neutro¹²⁻¹⁵. El efecto neto sería una tasa de pérdidas de 4.2% vs 3.2% para la mujer sin polimorfismo. El FII 20210, asimismo, no parece asociarse a aborto recurrente en una serie¹⁶ y sí en otra¹⁷.

Se recomienda al lector interesado una revisión reciente sobre abortos recurrentes tempranos¹⁸ y otra sobre su relación con trombofilias¹⁹. El mecanismo por el cual las trombofilias pueden producir pérdidas recurrentes tempranas puede no ser simplemente hipercoagulabilidad y trombosis al no existir una placenta plenamente constituida. Efectos de factores de coagulación/ factor tisular sobre diferenciación trofoblástica y placentación podrían ser los hipotéticos responsables²⁰.

Es de utilidad comprobada la HBPM en pérdidas recurrentes del embarazo?

Comencemos por señalar que la expectativa de embarazo exitoso sin tratamiento antitrombótico luego de un aborto es >75%. En el caso de trombofilia, luego de un aborto de <12 semanas, si la mujer es FVL+ o FII+, la tasa de éxitos del 2° embarazo es 77% y si no es portadora, 76%²¹. El primer estudio randomizado sin placebo en pérdidas recurrentes comparó 40 vs 80 mg de enoxaparina²². Los resultados fueron positivos en 84% y 78% respectivamente. Este es el único trabajo en el que se comparan dosis de profilaxis de TEV con dosis intermedias y no se demuestra que más dosis tenga más beneficio. Debe la dosis ser guiada por niveles de Anti-Xa? No existe ningún estudio al respecto, sólo una opinión de experto del Dr Gris, quizá el paladín entre los "creyentes" en el beneficio de las HBPM en este campo: "Se desconoce si el ajuste de dosis profilácticas de HBPM para obtener niveles más altos de anti-Xa resulta en una mayor efectividad clínica que un régimen de dosis fijas. En nuestro estudio que compara bajas dosis de aspirina con HBPM en dosis fijas profilácticas, el único monitoreo realizado fue el del recuento plaquetario"²³. El estudio del grupo NOHA, al que alude el Dr Gris, comparó 40 mg de enoxaparina con 100 mg de aspirina en 160 mujeres con pérdidas luego de la semana 10^a y con FVL, FII mutado o déficit de PS. Los resultados del grupo enoxaparina fueron positivos en 86% y del grupo aspirina sólo 29%, un número inusualmente pobre²⁴. Dolitzky y colaboradores replicaron la comparación de enoxaparina 40 mg vs aspirina 100 mg en 104 mujeres con más de 3 abortos recurrentes, obteniendo un embarazo exitoso en 81.5% y 84%²⁴. El estudio HABENOX randomizó 207 mujeres con 3 o más abortos consecutivos en primer trimestre, 2 o más de segundo trimestre o una pérdida fetal del tercer trimestre más un aborto de menos de 7 semanas, a recibir aspirina 100 mg, enoxaparina 40

mg o ambos. Se obtuvieron recién nacidos vivos en el 61%, 71% y 65% respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos. 25% de mujeres en los 3 grupos tenían trombofilia congénita o anticuerpos antifosfolípidos persistentes. El subanálisis de estas mujeres mostró una tasa de recién nacidos vivos de 63% para aspirina, 76% para enoxaparina y 60% para tratamiento combinado (sin diferencias entre los grupos terapéuticos)²⁵. El estudio finalizó prematuramente por reclutamiento lento y abrió camino a la pregunta clave: si todas las conductas antitrombóticas son similares en resultado, qué resultado se obtendría sin tratamiento activo?.

El estudio ALIFE comparó en 299 abortadoras recurrentes (dos o más abortos de menos de 20 semanas) de las cuales 16% tenían trombofilia congénita- el síndrome antifosfolípido era motivo de exclusión en el protocolo-, aspirina 100mg versus nadroparina 2850 UI más aspirina y placebo. El tratamiento comenzó con el diagnóstico positivo de embarazo. El estudio finalizó también en forma prematura por futilidad. La tasa de recién nacidos vivos fue 62% con aspirina, 69% con nadroparina+aspirina y 67% con placebo. El n° pequeño de pacientes trombofílicas impide un subanálisis muy preciso pero muestra 31% más efectividad con tratamiento combinado y 22% más efectividad con aspirina que con la rama placebo²⁶.

Finalmente el estudio SPIN comparó control intensivo del embarazo con enoxaparina 40mg + aspirina 100 mg en 294 mujeres con dos o más abortos recurrentes de menos de 24 semanas. Anticuerpos + para síndrome antifosfolípido no contraindicaron la inclusión pero se observaron sólo en el 2.4% de las mujeres. El 3.5% de las embarazadas tenían FVL o FII mutado. Los resultados de ambos grupos fueron similares: 80% vs 78% de recién nacidos vivos.

En conclusión, en esta complicación que es la más frecuente del embarazo, las trombofilias congénitas tienen una asociación dudosamente causal. Si no se halla trombofilia, no hay ventaja entre tratamiento antitrombótico y placebo. Si se halla trombofilia, no hay datos que avalen con rigor científico que puedan beneficiarse más específicamente como subgrupo de abortadoras, pero tampoco puede excluirse la utilidad de la HBPM. Quizás para ser de utilidad la HBPM debería estar presente en el momento de la implantación e hipotéticamente también su efecto beneficioso no sea por mecanismo antitrombótico sino por reducción de activación del complemento. Las explicaciones biológicamente plausibles nunca pueden compararse con los resultados de los estudios clínicos.

Prefiero ser franco y decir a la paciente que puede intentarse el tratamiento con carácter experimental en base a un único estudio²⁴ en esta subpoblación,

con un resultado inesperadamente pobre en el grupo control con aspirina.

La tabla 2 resume los 3 estudios más recientes donde no se confirma la utilidad de tratamiento antitrombótico en abortos recurrentes.

Enfermedad isquémica placentaria y trombofilia congénita

Las complicaciones tardías del embarazo producidas por insuficiencia placentaria, la cual a su vez puede deberse a trombosis micro o macro vascular, son frecuentes y afectan alrededor de un 10% de los embarazos. Son los responsables de 4 cuadros agrupados actualmente como enfermedad isquémica placentaria: muerte intrauterina, pre-eclampsia, neonato pequeño para la edad gestacional y desprendimiento placentario. Las asociaciones más frecuentemente halladas para estos cuadros son socio-económicas: baja capacidad económica, edad juvenil o avanzada, multiparidad, bajo nivel educativo, madre soltera, antecedentes de embarazo con prematuridad²⁹. Rodger y col en un meta-análisis reciente incluyeron 10 estudios sobre esta complicación tardía y los polimorfismos en FV y II sin hallar asociación significativa³⁰.

Un estudio piloto randomizado³¹ comparó dalteparina 5000 U/d versus no profilaxis en 110 mujeres sin trombofilia demostrable con complicaciones placentarias en embarazo previo. Dalteparina se asoció a menores eventos combinados (5.5% vs 23.6%) NNT= 5.5. El estudio se interrumpió antes de llegar al número pre-especificado por lo que, pese a su interesante resultado, exige corroborarse antes de concluir sobre el valor de la HBPM en este contexto.

Otro estudio piloto randomizado en mujeres con embarazo previo complicado por desprendimiento placentario³² comparó enoxaparina 40 mg/d versus

no tratamiento y muestra eventos combinados similares al anterior de 12.5% vs 31.3%, con la mayor reducción en nuevo episodio de pre-eclampsia. Los hallazgos son nuevamente preliminares pero plantean la conveniencia de confirmación con un estudio mayor y multicéntrico.

A quién estudiar, qué estudiar

Las recomendaciones de la 9ª edición de las guías de ACCP (33) en este tema son las siguientes:

- A) En mujeres con pérdida recurrente temprana de embarazo (3 o más abortos antes de la semana 10ª), sólo buscar anticuerpos antifosfolípidos (Grado 1B)
- B) En mujeres con antecedentes de complicaciones obstétricas, no estudiar trombofilias adquiridas (Grado 2C)
- C) En mujeres con Síndrome Antifosfolípido administrar durante el embarazo dosis profilácticas o intermedias de HNF o HBPM + aspirina 75-100 mg (Grado 1B)
- D) En mujeres con trombofilia congénita y antecedentes de complicaciones obstétricas, no usar profilaxis antitrombótica (Grado 2C)
- E) En mujeres en riesgo para eclampsia, usar bajas dosis de aspirina a partir del 2º trimestre (Grado 1B)
- F) En mujeres con dos o más abortos sin trombofilia congénita ni síndrome antifosfolípido, no usar profilaxis antitrombótica (Grado 1B)

Mi posición personal es que se debe estudiar tanto S. Antifosfolípido (y no olvidar de realizar nuevo estudio 3 meses más tarde para confirmar anticuerpos persistentes) como las 5 trombofilias congénitas (y en caso de hallazgo positivo, confirmarlas). Aun en caso de dudosa utilidad práctica del resultado positivo, un resultado negativo da solidez al rechazo de solicitud de tratamiento an-

TABLA 2.- Estudios recientes en tratamiento antitrombótico en abortos recurrentes

Estudio	Nº de pacientes	Nº de abortos (%)	Inicio de tratamiento	Tratamientos	RN vivos	p
ALIFE	364 ITT 294 embarazos	2 (40) 3 o + (60)	<6 semanas	HBPM + AAS AAS Placebo * Sin diferencia en las trombofilias	69% 62% 67% *	0.63
HABENOX	207	2 (1.0) 3 o + (99)	< 7 semanas	HBPM + AAS Aspirina HBPM	65% 61% 71%	0.45
SPIN	294	2 (57) 3 o + (43)	< 7 semanas	HBPM + AAS Placebo y cuidado intensivo	78% 80%	0.85

titrombótico. Aunque la mayoría de estas pacientes vienen medicada con ácido fólico, prefiero saber que tienen homocisteína normal al estudio irrelevante de la MTHFR. Las cifras de hetero y homocigocidad para la variante termolábil de MTHFR en Argentina, son 43% y 16% respectivamente³⁴. En forma similar, estudios poblacionales en Buenos Aires sobre PAI1-4G4G dan una prevalencia de homocigocidad del 22% en la población general⁷. Si se incluyen ambas en el "combo trombofílico" de rutina, aunque no sean productoras de daño gestacional, es virtualmente imposible que una mujer no dé aunque sea algún resultado positivo y frecuente que tenga dos (Cuál es el nombre específico de la combinación de dos condiciones heterocigotas no patogénicas? No es trombofilia combinada, desde ya)³⁵. En cambio, resulta de interés descartar con hemograma una trombocitemia esencial. A quién se debe estudiar es mucho más difícil de definir ya que cada vez vienen más pacientes derivadas con un solo aborto (probablemente la tasa de hallazgos positivos para trombofilia no difiera de la población general y el dato no es de utilidad habitualmente para indicación antitrombótica). Qué les digo yo a las pacientes con FVL y una complicación obstétrica previa? Les cuento las dos caras de la moneda: Hay un pequeño exceso de pérdidas de embarazo (riesgo absoluto de 1%) totalmente compensado con ventajas como menores pérdidas menstruales previas y mejor balance de hierro al comenzar el embarazo, menores pérdidas en el parto, mayor % implantación de embriones en FIV, mayor resistencia a sepsis por estreptococo y menor mortalidad por neumonía a neumococo. No por nada un polimorfismo que nació hace unos 40.000 años se ha extendido por Europa y Medio Oriente hasta llegar en varias regiones a superar el 5% de la población.

CONCLUSIONES

Después de la explosión de expectativas y sueños sobre trombofilias en la década del 90, las aguas se han quietado y la no aparición de nuevos y sucesivos hallazgos de polimorfismos y mutaciones, ha redimensionado el tema. Los sueños hacen a los hombres inmortales decía Pitágoras, pero no se puede aconsejar a quien busca ayuda médica sin conflicto de intereses sólo con sueños sino con una cuota aceptable de medicina basada en la evidencia. Los sentimientos de deseo de paternidad son tan loables que deben reforzarse con una actitud de franca contención emocional pero también de rigurosa validez científica. En mi opinión, el estudio de sólo 5 trom-

bofilias congénitas y de SAF, es, en oposición a lo que indican las Guías de ACCP, conveniente sobre todo para tranquilizar a las mujeres con resultados normales. Considero que la HBPM con o sin aspirina parece tener utilidad sobre todo en fallos de implantación y prevención de desprendimiento placentario y que en estas dos indicaciones hacen falta confirmar estudios preliminares con otros de mayor número de pacientes. En cuanto a abortos recurrentes, la última palabra aún no está dicha y aguarda un estudio multicéntrico exclusivo para trombofílicas con grupo control placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nygaard KK. Essential thrombophilia: report of five cases. *Arch Intern Med* 1937; 59: 82
2. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntop E y col. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913
3. Barbui T, Cortelazzo S, Galli M, y coll. Antiphospholipid antibodies in early repeated abortions: a case-controlled study. *Fertil Steril* 1988; 50: 589
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, y col. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309
5. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, y col. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999; 81: 506-510
6. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1716
7. Adamczuk YP, Iglesias Varela ML, Cerrato GS y col. Evaluación de polimorfismos genéticos, protrombóticos y alteraciones del sistema fibrinolítico en mujeres con historia de complicaciones obstétricas. *Hematología* 2009; 13:40
8. Nelson SM. Is placental haemostasis relevant to recurrent implantation failure? *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 3) S93
9. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M y col. Low molecular weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia. *Hum Fertil* 2008; 11: 246
10. Lindqvist PG y Merlo J. The natural course of women with recurrent fetal loss. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 896
11. Rull K, Nagimaja L, Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: Challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet* 2012; 3: 34
12. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ y col. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Int Med* 1999; 130: 736
13. Rey E, Kahn SR, David M y col. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901
14. Robertson L, Wu O, Langhorne P y col. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br Jhaematol* 2006; 132: 171
15. Lund M, Nielsen HS, Hviid TV y col. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Human Reproduction* 2010; 25: 2978
16. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S y col. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Int Med* 2004; 164: 1932

17. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon y col. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2178
18. Tang AW, Quenby S. Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 446
19. Bates S. Consultative Hematology: the pregnant patient pregnancy loss. *Hematology Am Soc Educ Program* 2010; 166
20. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: Cause or association? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1) 276
21. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM y col. Current practice of testing for hereditary thrombophilia in the Netherlands. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1979
22. Brenner B, Hoffman R, Carp H y col. For the LIVEENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVEENOX Study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 227
23. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quére I y col. Monitoring the effects and managing the side effects of anticoagulation during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 397
24. Gris JC, Mercier E, Quére I y col. Low molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695
25. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y y col. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2006; 86: 362
26. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM y col. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011; 105: 295
27. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, y col. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586
28. Clark P, Walker ID, Langhorne P y col. SPIN: the Scottish Pregnancy Intervention Study: a multicentre randomised controlled trial of low molecular weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115: 4162
29. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 77
30. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P y col. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7 (6): e1000292
31. Rey E, Garneau P, David M y col. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 58-64.
32. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, y col. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost* 2010; 104(4): 771.
33. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest* 2012; 141; e691S
34. Genoud V, Castañón M, Annichino-Bizzacchi J y col. Prevalence of Three Prothrombotic Polymorphisms: Factor V G1691A, Factor II G20210A and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C 677T in Argentina. *Thromb Res* 2000; 100: 127
35. Favaloro EJ, Mc Donald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: The good, the bad and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 695