

¿Hay lugar para la heparina y la trombofilia hereditaria en las complicaciones gestacionales?

Is there a place for heparin and hereditary thrombophilia in placental vascular insufficiency?

Sánchez-Luceros A¹, Agazzoni M, Barrenechea M, Romero ML

¹MD, PhD, CIC IMEX-CONICET-ANM - Jefe de Departamento de Hemostasia y Trombosis - Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" - Academia Nacional de Medicina - Buenos Aires, Argentina

sanchezluceros@gmail.com



SIMPOSIO CON OTRAS ESPECIALIDADES

PARTE II - OBSTETRICIA Y MEDICINA REPRODUCTIVA

HEMATOLOGÍA

Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 159-166
Septiembre 2018

Palabras claves: trombofilia, heparina de bajo peso molecular, insuficiencia vascular placentaria.

Keywords: thrombophilia, low molecular weight heparin, placental vascular insufficiency.

Resumen

La preeclampsia temprana, el *abruptio placentae*, la restricción del crecimiento y muerte fetal intrauterina son manifestaciones clínicas diferentes de un mecanismo fisiopatológico común caracterizado por la invasión trofoblástica anormal, siendo agrupadas bajo el término de insuficiencia vascular placentaria. Bajas dosis de aspirina y heparina de bajo peso molecular son efectivas en el marco del síndrome antifosfolípido obstétrico. Sin embargo, el beneficio asociado a trombofilia hereditaria y complicaciones gestacionales no ha sido establecido. En los últimos años el uso de heparina en mujeres con complicaciones obstétricas se ha incrementado, en base a

la selección de embarazos previos y no por el defecto trombofílico en sí mismo. Pocos ensayos, de buen diseño, dan resultados contradictorios y sólo un beneficio marginal. La multiplicidad de factores causales en la insuficiencia vascular placentaria y la heterogénea población de mujeres incluidas en los estudios, con heparinas diferentes y diferentes *timings* de inicio hacen difícil por ahora elaborar recomendaciones. A pesar del esfuerzo realizado en llevar adelante estos ensayos, poco hemos adelantado para identificar precozmente una población enferma más homogénea y así estratificar el riesgo, de modo de ensayar una intervención terapéuti-

ca dirigida y basada en evidencia. Hasta que ésta esté disponible, los hematólogos involucrados en la atención de estas mujeres necesitamos una guía para la toma de decisiones clínicas. La investigación en el campo de las complicaciones obstétricas con el desarrollo de potenciales biomarcadores accesibles para el diagnóstico precoz, permitirían categorizar el riesgo en las diferentes condiciones de modo de

atender el proceso de enfermedad, antes que intentar prevenir una evolución clínica. Mientras tanto, la intervención para un estudio de laboratorio y el tratamiento antitrombótico deberá ser guiada de manera individual, teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente, las complicaciones gestacionales y el marcador trombofílico involucrado.

Abstract

Early pre-eclampsia, abruptio placentae, intrauterine growth restriction and stillbirth are different manifestations of a common pathophysiologic mechanism characterized by abnormal trophoblastic invasion, being grouped under the term of placental vascular insufficiency. Aspirin and low molecular weight heparin are an effective treatment of the obstetric antiphospholipid syndrome. However, the benefit associated with hereditary thrombophilia and gestational complications has not been established. In recent years the use of heparin in women with obstetric complications has increased, based on the selection of previous pregnancies and not on the thrombophilic defect. Few well designed trials, give contradictory results and only marginal benefit. The multiplicity of causal factors and heterogeneous population of women enrolled in studies with

different heparins and different timings of onset make it difficult to make recommendations. Despite the effort made to carry out these trials, we have made little progress in early identification of exposed population and thus stratify the risk, to administer a directed and evidence-based therapy. Until evidence is available, hematologists need a guide for clinical decision making. Research in the field of obstetric complications with the development of accessible potential biomarkers for early diagnosis, allow categorize risk in different conditions to address the disease process, rather than trying to prevent clinical course. Meanwhile, the intervention for a laboratory study and antithrombotic treatment should be guided individually, considering each patient's risk factors, gestational complications and the thrombophilic marker involved.

Introducción

Durante el embarazo normal ocurren múltiples adaptaciones fisiológicas en la mujer para cumplir con la demanda impuesta por el feto en desarrollo. Estos cambios son más profundos a medida que el embarazo avanza, constituyendo el tercer trimestre el período más vulnerable para los síndromes gestacionales. El embarazo es considerado, por este motivo, una prueba de estrés para la vida de la gestante. Los cambios en la coagulación y fibrinólisis conducirán a un estado hipercoagulable fisiológico que ayudará a mantener la unidad feto-placentaria desde la implantación, participando activamente en la placentación y contribuyendo al desarrollo fetal. Clásicamente se ha considerado que estos cambios

preparan y protegen a la mujer del desafío hemostático del parto, aunque el mecanismo fundamental para controlar el sangrado es provisto por la contracción uterina.

El embarazo normal se asocia con cambios de factores coagulantes y anticoagulantes. El fibrinógeno, factor VIII, II, VII, IX y X aumentan progresivamente^(1,2). Entre los inhibidores naturales, el nivel de antitrombina (AT) se mantiene estable durante el embarazo, con un descenso pronunciado y precoz de los niveles de proteína S (PS). El embarazo normal está caracterizado por un aumento dispar de inhibidores y activadores de la fibrinólisis, que da como resultado un estado hipofibrinolítico^(3,4). Para

una implantación exitosa, la invasión del útero por el citotrofoblasto debe ser adecuada, de modo que el producto de la concepción pueda anclarse y promover el desarrollo de la circulación útero-placentaria. Por otro lado, la creación de la matriz en la placa basal placentaria involucra el depósito de fibrina, surgida de la activación de los factores de la coagulación maternos en la pared de las venas deciduales donde ocurre la invasión trofoblástica. En el embarazo no complicado, estos sistemas se encuentran regulados por una modulación bien balanceada de la matriz extracelular y la formación de fibrina. En este contexto, los diferentes componentes del sistema fibrinolítico controlarán la proteólisis y remodelación del tejido materno durante la invasión trofoblástica. Aunque estos cambios hemostáticos contribuyen a mantener la unión útero-placentaria, de modos aún no del todo dilucidados, sostener este delicado equilibrio procoagulante expone a la mujer a complicaciones. El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa mayor de morbi-mortalidad asociada al embarazo, con un aumento del riesgo de 5 a 6 veces comparado con no embarazadas, siendo mayor en mujeres con historia familiar de TEV. La trombofilia hereditaria genera un incremento mayor del riesgo, variable según el factor involucrado⁽⁵⁾.

Para el feto el mayor riesgo está dado por complicaciones como abortos, preeclampsia, *abruptio placentae* o desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y muerte fetal intrauterina (MFIU). Aunque el riesgo de estas complicaciones podría ser considerado mayor en mujeres con trombofilia hereditaria, el estudio universal de estos defectos no se recomienda en la actualidad. La contribución de las trombofilias hereditarias en la génesis de estas complicaciones es incierta debido a que por un lado los estudios no han logrado establecer causalidad y por el otro, no hay evidencias de que alguna intervención sea efectiva.

A estas áreas de incertidumbre, debe agregarse que algunos estudios de laboratorio son realizados en momentos inapropiados para el testeo, como por ejemplo el dosaje de PS intra-embarazo. La interpretación de estos resultados debe realizarse con extrema cautela. En la actualidad, no es excepcional que los estudios sean solicitados por especialistas no hematólogos, lo que conduce a resultados que no son evaluados más que en el contexto puntual de

la búsqueda de embarazo, sin considerar los riesgos inherentes a estos diagnósticos para la vida y la posibilidad de errores que deberían ser contemplados y resueltos por el hematólogo (3-6% para estudios moleculares, 21% en las muestras plasmáticas)⁽⁶⁾. El éxito de las técnicas de reproducción asistida ha aumentado el número de mujeres embarazadas que con mayor edad y con más complicaciones médicas enfrentan un embarazo. Aunque excede al motivo de esta revisión, cabe considerar que la subfertilidad se ha asociado *per se*, con o sin estimulación ovárica, con desarrollo de algunas neoplasias, como cáncer de mama, endometrial o de ovario. La idea sugestiva y autodenominada de "portación de trombofilia, congénita, adquirida, o combinada", deja a la mujer expuesta a más problemas futuros (profilaxis en situaciones de riesgo), pudiendo ser incluso excluida de tratamientos adecuados (tamoxifeno en cáncer de mama) por diagnósticos realizados de manera superficial o errónea.

El término **trombofilia** refiere a un desorden del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico⁽⁷⁾.

La presente es una revisión de la evidencia acerca del rol de la trombofilia hereditaria en las complicaciones obstétricas y la utilidad del tratamiento preventivo de estas complicaciones con heparina. Las trombofilias hereditarias están constituidas por la deficiencia de los inhibidores naturales, AT, proteína C (PC) y PS, y las mutaciones del factor V Leiden (FVL) y el gen de la protrombina 20210 (PT20210).

Abortos y complicaciones vasculares placentarias: asociación con trombofilia hereditaria

Una pérdida fetal se considera como aquella que ocurre luego de haber sido identificado el embrión y el latido cardíaco. Puede ser un evento aislado o recurrente y ser temprana o tardía. Estas presentaciones tan dispares son probablemente consecuencia de mecanismos patogénicos diferentes.

Los trabajos iniciales, basados en cohortes retrospectivas y estudios de caso-control, mostraron que las trombofilias se asociaban no sólo a TEV sino

también a pérdidas de embarazos recurrentes o MFIU, describiendo la presencia de alguno de estos marcadores hasta en 50% de las pacientes con estos problemas gestacionales⁽⁸⁾. Los primeros metaanálisis, basados en estos trabajos, sugerían una asociación significativa de pérdidas de embarazo con trombofilia hereditaria, poniendo en evidencia la calidad de los estudios incluidos y limitando el alcance de las conclusiones⁽⁹⁾.

Estudios y revisiones sistemáticas con inclusión de otros ensayos, describen cifras más modestas, sugiriendo que la trombofilia, antes que la causa, es un factor que podría contribuir a la complicación. Rodger y col.⁽¹⁰⁾ en una cohorte prospectiva de 7343 mujeres no encontraron ninguna asociación de FVL o PT20210 con abortos, como tampoco con otras complicaciones de origen placentario (1.04, 95% CI, 0.81-1.33). En la revisión sistemática de Robertson y col. hubo una asociación significativa con deficiencia de PS, aunque el intervalo de confianza fue muy amplio, revelando la calidad de la evidencia que sustenta esta asociación (OR 20.1, 95%IC 3.7-109.15)⁽⁵⁾. Las deficiencias de PC o AT no se asociaron con abortos o pérdida fetal.

En oposición, el estudio NOHA *First*⁽¹¹⁾, sobre una cohorte de 32000 pacientes, en un diseño de tipo caso-controles, con 18% experimentando una primera pérdida de embarazo, demostró una clara asociación con FVL (OR 3,19) y mutación PT 20210 (OR 2,36) en mujeres con una pérdida después de la semana 10, pero no con las pérdidas más precoces. Los autores concluyeron que un 10% de las mujeres que presentaban abortos ≥ 10 semanas se podrían beneficiar del estudio de estos dos marcadores. El trabajo fue muy discutido, entre otras cosas, por los criterios para datar el embarazo, pero en un seguimiento de subgrupo de 40 casos/40 controles, en ausencia de tratamiento, las mujeres con FVL/PT20210 tuvieron una evolución peor que los controles⁽¹²⁾.

Se presume como hipótesis que la mala circulación placentaria puede producir microtrombosis que reduce la invasión trofoblástica y genera hipoxia crónica con placentación anormal. Así, resulta lógico considerar que las trombofilias hereditarias podrían aumentar el riesgo. Algunos modelos experimentales han avalado esta teoría. En modelos murinos, la deficiencia de trombomodulina en la interfase feto materna fue asociada a aborto⁽¹³⁾. En otro ensayo, ratones hembra portadoras de FVL con fetos tam-

bién portadores experimentaron más abortos⁽¹⁴⁾. Sin embargo, cuando se analiza la evidencia experimental debe recordarse que el modelo murino es elegido por ser un modelo mamífero, que se manipula y sostiene con facilidad en el laboratorio, teniendo una alta capacidad reproductiva. A pesar de las semejanzas genómicas, el embarazo dura sólo 22-23 días, y cada hembra puede tener 5 a 10 camadas por año de alrededor de 8 ó 10 crías, con un 60-70% de mortalidad antes de alcanzar su independencia. Aún en modelos experimentales el rol de la trombofilia y su tratamiento ha sido difícil de interpretar. El efecto protector de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) no fue sostenido con fondaparinux, a pesar de un efecto anticoagulante comparable. Esto evidencia que probablemente haya efectos de la HBPM no relacionados con su eficacia anticoagulante que medien el desarrollo placentario⁽¹⁵⁾, como así también la propia heterogeneidad de los mecanismos patogénicos involucrados.

La preeclampsia temprana, RCIU, y el DPPNI son manifestaciones clínicas diferentes de un mecanismo fisiopatológico común caracterizado por la invasión trofoblástica anormal, y de este modo son denominadas bajo el término de enfermedad isquémica placentaria o insuficiencia vascular placentaria⁽¹⁶⁾. Varios factores hacen que sean consideradas bajo un mismo término, ya que frecuentemente coexisten, especialmente en partos prematuros. En un estudio de 2434 mujeres con preeclampsia, la prevalencia de RCIU en preeclampsia temprana fue de 18,2%, comparada con 8,6% en la población general, y de 5,6% en la preeclampsia de inicio tardío⁽¹⁷⁾. Por otro lado, existen similitudes en características clínicas, tendencia a la recurrencia, marcadores de riesgo, histología placentaria y hallazgos de ecografía Doppler obstétrica. Las madres que han desarrollado estas complicaciones tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular tardía en la vida. Estas entidades deberían ser distinguidas de la preeclampsia tardía, que es generalmente asociada a crecimiento fetal y flujo sanguíneo normales, y que probablemente estén asociadas a un aumento de la masa placentaria por mecanismos diferentes.

El aumento de las consultas a hematología por cuadros de insuficiencia vascular placentaria hace necesario que el especialista conozca cómo se definen estas entidades. En la enfermedad hipertensiva del embarazo se reconocen la hipertensión esencial o

crónica, que es previa o reconocida en la primera mitad del embarazo, y la hipertensión de *novo* que se origina desde las 20 semanas en adelante⁽¹⁸⁾. Ésta puede dividirse en hipertensión gestacional (aquella sin rasgos de preeclampsia) y preeclampsia, de *novo* o impuesta sobre hipertensión crónica. La preeclampsia se acompaña de uno o más de los siguientes: 1) proteinuria, 2) disfunción de algún otro órgano: insuficiencia renal aguda, compromiso hepático (aumento de transaminasas por encima de 40 UI/L) con o sin dolor en cuadrante superior derecho o dolor epigástrico, compromiso neurológico (eclampsia, alteraciones del estado mental, ceguera, accidente vascular isquémico, *clonus*, cefalea severa) o compromiso hematológico (trombocitopenia, hemólisis, coagulación intravascular diseminada -CID-), 3) disfunción placentaria: RCIU, alteraciones del Doppler obstétrico o muerte fetal. Toda mujer asintomática con hipertensión de *novo* debería tener una evaluación de laboratorio dirigida a detectar disfunción de órgano blanco: hemoglobina, recuento plaquetario (si están disminuidos deberían acompañarse de una evaluación de la coagulación que excluya CID o consumo), creatinina sérica, enzimas hepáticas y ácido úrico sérico. El síndrome HELLP es la combinación de todos o algunos de los signos de laboratorio de: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, y trombocitopenia. Se considera preeclampsia impuesta sobre hipertensión crónica cuando una mujer con hipertensión crónica desarrolla cualquiera de los signos de disfunción de órgano blanco descriptos antes.

La asociación de preeclampsia con FVL o PT20210 heterocigota es modesta, y no ha podido ser confirmada en revisiones sistemáticas de estudios prospectivos⁽¹⁹⁾. Varios estudios han fracasado en demostrar una asociación de trombofilias hereditarias con preeclampsia, y esto se pone de manifiesto en metaanálisis y revisiones sistemáticas.

El DPPNI es la separación parcial o total (*abruptio placentae*) de la placenta de su inserción decidual en el fondo uterino ocurriendo antes de la semana 34 de gestación. De las trombofilias hereditarias, las que han demostrado una asociación significativa son el FVL heterocigota y PT20210 heterocigota⁽⁵⁾. Sin embargo, ninguna asociación fue encontrada por análisis de estudios prospectivos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) define el bajo peso al nacer como el peso menor al

percentilo 3 del estándar (WHO *Child Growth Standards*) y resulta apropiado para los recién nacidos a término en los que la edad gestacional no es fiablemente conocida. Aunque una asociación general fue demostrada en un metaanálisis de 5 estudios entre trombofilia hereditaria y RCIU, metaanálisis de trombofilias individuales no lograron confirmarla⁽¹⁹⁾. Otra revisión, evaluando FVL y PT20210, en base a estudios caso-control, encontró un riesgo significativo (OR 2,7 y 2,5, respectivamente)⁽²⁰⁾. Con estos resultados controvertidos, a la fecha no hay estudios de buen diseño para determinar una causalidad definitiva.

Medidas de prevención de complicaciones obstétricas

Bajas dosis de aspirina y HBPM han demostrado efectividad para aumentar la tasa de nacidos vivos en el marco del síndrome antifosfolípido obstétrico. Sin embargo, su uso en el contexto de las trombofilias hereditarias y complicaciones gestacionales no ha sido establecido. En los últimos años el uso de heparina en mujeres con complicaciones obstétricas de origen placentario se ha incrementado, en base a la selección de embarazos previos y no por el defecto trombofílico en sí mismo. Debido a un adecuado perfil de seguridad, estos tratamientos han sido ofrecidos a mujeres en riesgo de evolución adversa del embarazo. Las decisiones se basan en la extrapolación de los resultados obtenidos del SAF y la presunción de una base trombótica en la génesis de estas complicaciones, aunque algunos estudios experimentales han sugerido efectos beneficiosos de la HBPM no relacionados con su efecto anticoagulante.

Debido al perfil de seguridad y la baja frecuencia de efectos indeseables, la "posibilidad biológica" de un efecto y no contando con tratamientos alternativos, bajas dosis de aspirina y HBPM han sido introducidas como parte del cuidado de embarazadas de alto riesgo, antes de que evidencia adecuada justifique su empleo.

Tres ensayos randomizados en mujeres seleccionadas en base a las complicaciones, y no a la presencia de trombofilia, han mostrado la ausencia de un efecto positivo de la HBPM en la evolución del embarazo⁽²¹⁻²³⁾. Pero, en sentido opuesto, no se pueden pasar por alto los trabajos del consorcio francés NOHA en mujeres con historia de preeclampsia

y *abruptio placentae* tratadas con HBPM^(24,25). En estos estudios randomizados, la incidencia de preeclampsia en el grupo tratado con HBPM fue de 5,8% comparada con 16,7% en los controles, y de la preeclampsia severa 0,9% comparada con 7,1%⁽²⁴⁾. En mujeres con historia de *abruptio placentae*, la evolución a preeclampsia, DPPNI, peso al nacer menor al percentilo 5 y muerte fetal después de la semana 20 fue significativamente menor con HBPM (12,5% vs. 31,3%)⁽²⁵⁾.

Un metaanálisis de 6 ensayos clínicos demostró una reducción mayor al 50% de complicaciones (preeclampsia, DPPNI, RCIU menor al percentilo 10, MFIU de segundo o tercer trimestre)⁽²⁶⁾. Aunque esta evaluación mostró un rol beneficioso de la HBPM, los trabajos incluidos mostraron excesiva heterogeneidad para extender sus conclusiones.

El ensayo TIPPS de mujeres con trombofilia y complicaciones placentarias o TEV, randomizó 146 mujeres a HBPM y 143 como controles⁽²⁷⁾. No se demostró que la HBPM redujera de manera significativa las complicaciones gestacionales (sólo 1,8%), además de presentar una incidencia ligeramente mayor de sangrado menor (10,4%). Entre las limitaciones de este estudio, sólo un 30% de las mujeres fueron reclutadas antes de las 8 semanas de embarazo, momento crítico si se quiere intervenir y mejorar la implantación/placentación. Además, el 60% de los casos estuvo constituido por pacientes con FVL heterocigota, haciendo que los resultados tal vez podrían vincularse solamente a esta población.

El ensayo FRUIT reclutó 139 mujeres con historia de enfermedad hipertensiva gestacional temprana recibiendo bajas dosis de aspirina⁽²⁸⁾, y las randomizó antes de las 12 semanas de embarazo. Hubo una reducción de la incidencia de preeclampsia de inicio temprano y parto prematuro por preeclampsia y de RCIU en el grupo tratado con HBPM (8,7%). Sin embargo, la prevalencia global de preeclampsia y la evolución fetomaterna no fue modificada.

Más recientemente, con evidencia algo más robusta -ambos sumaron 406 pacientes, con criterios de inclusión homogéneos- los ensayos HEPEPE⁽²⁹⁾, en pacientes con historia de enfermedad vascular placentaria, y EPPI⁽³⁰⁾, para prevención de recurrencia de preeclampsia, mostraron que la aspirina y HBPM no reducen las complicaciones vasculares placentarias cuando se comparan con aspirina sola.

Conclusiones

La evolución adversa del embarazo tiene en las parejas que lo padecen un fuerte impacto físico y emocional, más profundo cuando se da en ausencia de causas que lo expliquen. Para los médicos tratantes y consultores de distintas especialidades plantea un desafío que implica atender a dos demandas: ¿por qué? y ¿cómo lo evitamos la próxima vez? De manera que muchos se sentirán impulsados, o incluso forzados, a realizar una intervención, solicitando estudios a una mujer que se encuentra en un estado vulnerable, desconociendo el impacto negativo de estudios innecesarios, y tratando a un porcentaje significativo de ellas de manera empírica. El uso amplio de profilaxis antitrombótica y antiplaquetarios en mujeres con trombofilia que tienen historia de evolución adversa del embarazo se basa en el supuesto de que estas complicaciones son originadas por un proceso trombótico, aunque las bases fisiopatológicas de estas complicaciones exceden a un problema de la "coagulación".

La multiplicidad de factores causales en la insuficiencia vascular placentaria y la heterogénea población de mujeres incluidas en los ensayos, las diferentes HBPM utilizadas y los diferentes *timings* de inicio de HBPM, hacen difícil por ahora elaborar recomendaciones. A pesar del esfuerzo realizado en llevar adelante estos ensayos, poco hemos adelantado para identificar precozmente una población enferma más homogénea y así estratificar el riesgo, de modo de ensayar una intervención terapéutica dirigida y basada en evidencia.

El ensayo TIPPS, con 12 años de reclutamiento, demuestra claramente la dificultad y lo prolongado de realizar un ensayo de esta naturaleza, siendo éste un factor que puede afectar el resultado. Para obtener resultados con un proyecto robusto, en cooperación internacional de múltiples centros, el ALIFE-2 (*Anticoagulants for living fetuses in women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia*)⁽³¹⁾ está reclutando mujeres antes de las 7 semanas de gestación, con trombofilia confirmada y una historia de dos o más abortos y/o MFIU, para asignarlas a cuidado estándar con o sin HBPM. Hasta el 1ro de junio de 2018 se han incluido 161 de las 399 mujeres proyectadas (<http://www.studies-obsgyn.nl/ALIFE2>).

Hasta que la evidencia esté disponible, los hematólogos involucrados en la atención de estas mujeres,

necesitamos una guía para la toma de decisiones clínicas. La investigación en el campo de las complicaciones obstétricas con el desarrollo de potenciales biomarcadores accesibles para el diagnóstico precoz, permitirían categorizar y estratificar el riesgo en las diferentes condiciones de modo de atender el proceso de enfermedad, antes que intentar prevenir una evolución clínica. Mientras tanto, la intervención para un estudio de laboratorio y el tratamiento antitrombótico deberá ser guiada de manera individual, teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente, las formas clínicas de presentación de las complicaciones gestacionales, los datos de estudios complementarios y de la histopatología placentaria y el marcador trombofílico involucrado, de manera de consensuar con la paciente las medidas a tomar anticipadamente. Estas pacientes deberán ser informadas de que la búsqueda de respuestas en los marcadores de trombofilia trasciende el deseo de embarazo actual, impactando a lo largo de la vida en distintas circunstancias, y que, aunque estos marcadores podrían aumentar el riesgo de evolución adversa del embarazo, esta asociación no ha sido demostrada y no hay estudios que establezcan el beneficio de la anticoagulación en este marco.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghtchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176-82.
2. Clark P, Brennan J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166-70.
3. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 125-30
4. Salviú MJ, Sánchez-Luceros A, Blanco A, et al. Fibrinolytic response to venous occlusion in normal pregnancy. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl 1): 98-9.
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, y col; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. *Br J Haematol* 2006; 132:171-96
6. Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE. Multilaboratory testing in thrombophilia through the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Coagulation) Quality Assurance Program. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31: 66-72
7. Gallo MC, Sánchez-Luceros A, Altuna D, et al. Trombofilias. Pág 229-237. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología. Ed. 2017
8. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 240: 9-13.
9. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361: 901-8
10. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al. Is thrombophilia with placenta-mediated pregnancy complications. A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2014; 12: 469-478
11. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, et al. 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: 2178-84
12. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Mare's P, Gris J-C. More on: 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* 2006; 4: 1640-2.
13. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med* 2003; 9: 331-337,
14. Sood R, Zogg M, Westrick RJ, et al. Fetal gene defects precipitate platelet-mediated pregnancy failure in factor V Leiden mothers. *J Exp Med* 2007; 204: 1049-1056.
15. Jianzhong A, Waitara MS, Bordas M, et al. Heparin rescues factor V Leiden-associated placental failure independent of anticoagulation in a murine high-risk pregnancy model. *Blood* 2013; 121: 2127-2134
16. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:1557-1563
17. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth retardation and preeclampsia. *BJOG*. 1980; 87:13-18
18. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018 May 23. pii: S2210-7789(18)30126-0
19. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7(6): e1000292

20. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 694-708
21. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) Collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicentre randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115: 4162-67
22. 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: 1586-96
23. Martinelli I, Ruggenenti 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: 3269-75
24. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1053-61
25. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruption placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost* 2010; 104: 771-79
26. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood* 2014; 123: 822-28
27. 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 (TI-PPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1673-83.
28. De Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, et al. Low molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 64-72
29. Haddad B, Winer N, Chitrit Y; Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016; 128: 1053-63
30. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *AJOG.* 2017; 216: 296.e1-.e14
31. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KWM, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 208