

# ASPECTOS HEMATOLÓGICOS DE LA REPRODUCCIÓN REFERIDOS A ABORTOS TEMPRANOS Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

## Introducción

La evaluación del factor hematológico va dirigida a diagnosticar trombofilias adquiridas y hereditarias (TH). Se entiende por trombofilia (TF) a la tendencia hereditaria o adquirida a la trombosis. La clara asociación entre trombofilias y reproducción son las complicaciones gestacionales asociadas al Síndrome Antifosfolípido (SAF) y aborto recurrente o muerte fetal (3 o más pérdidas gestacionales de menos de 10 semanas o 1 muerte fetal mayor de 10 semanas)<sup>1</sup>. No es así para la TH. Sin embargo, el estudio de trombofilia se ha incrementado en forma significativa estos últimos años, a pesar que su utilidad clínica es limitada<sup>2,3,4</sup>.

Es importante recordar que el factor genético, como las aneuploidías, son la primera causa de aborto y aún teniendo trombofilia no podemos con certeza precisar la causa de la pérdida si no poseemos el estudio genético del producto del aborto<sup>5</sup>.

Sin embargo, en nuestro medio, en particular, la información no se ha difundido en algunos ámbitos en forma completa y clara, lo que ha motivado que mujeres en edad reproductiva quieran estudiarse sin haber tenido una complicación o sin una indicación precisa. En un documento reciente el Grupo Argentino de Hemostasia y Trombosis (GRUPO CAHT) ha aclarado varios aspectos relacionados con esta demanda<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *BJH* 2010; 149:209-220.

<sup>4</sup> Bates SM, Greer IA, Middeldorp S. y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9<sup>th</sup> Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) *Chest* 2012; 141 (2 Suppl):e691S-e736S.

<sup>5</sup> 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]

<sup>6</sup> Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Ley de trombofilia. *HEMATOLOGIA*. 2016; 20:53-69.

Varios estudios recientes han demostrado que la solicitud de estudios no se hace en base a las sugerencias de las Guías Internacionales, a pesar de que existe y están publicadas, muchos profesionales solicitan de rutina estudios de trombofilias adquiridas y hereditarias sin la indicación correspondiente<sup>7,8</sup>. En el curso del año 2015 en nuestro país se presentaron 3 Guías de recomendaciones para el manejo de aborto recurrente, complicaciones gestacionales y trombofilia (FASGO, SAH y ALMER), sumadas a las existentes de las sociedades científicas internacionales (ACOG, RCOG y ASRM etc.)<sup>9,10,11,12,13</sup>. Una publicación reciente en la revista Hematología presenta un completo análisis de la historia de la trombofilia y su situación actual en relación con las complicaciones gestacionales<sup>14</sup>.

Es sumamente importante que la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER) a través de esta nueva Guía difunda este tema entre los profesionales en forma adecuada luego de una evaluación de la evidencia científica disponible y sus grados de recomendaciones.

### **¿Qué es trombofilia trombofilia (TF)?**

La TF es un desorden de la coagulación que genera una predisposición a la trombosis arterial o venosa. Puede ser adquirida o hereditaria.

**TF Hereditaria (TH):** Es una tendencia hereditaria a la trombosis<sup>15,16</sup> en la cual mutaciones genéticas afectan en su cantidad o función a ciertas proteínas de la cascada de la coagulación. Se

---

<sup>7</sup> Boogaard E, Hermens R, Franssen. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. Hum Reprod 2013; 28:2898-2904.

<sup>8</sup> Kwon AJ, Roshal M, De Sancho MT. Clinical adherence to thrombophilia screening guidelines at a major tertiary care hospital. J Thromb Haemost 2016; 14:982-986.

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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).

<sup>11</sup> ACOG Practice Bulletin N° 150: Early Pregnancy Loss. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Obstet Gynecol. 2015.

<sup>12</sup> ACOG Practice Bulletin N° 132: Antiphospholipid Syndrome. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Obstet Gynecol. 2012; 120(6):1514-1521.

<sup>13</sup> ACOG Practice Bulletin N° 138: Inherited Thrombophilia in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Obstet Gynecol. 2013;

<sup>14</sup> Grand B. Yo Opino: Complicaciones gestacionales y trombofilia. HEMATOLOGIA. 2016; 20:70-98.

<sup>15</sup> Op. Cit. Baglin y cols. 2010

<sup>16</sup> Stevens S et al. Guidelines for the evaluation and treatment of hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:154-164.

incluyen: déficit de Proteína S (PS), proteína C (PC), antitrombina (AT); resistencia a la PC activada (RPCA), si está alterada se solicita el del Factor de V Leiden, y mutación del Gen de Protrombina 20210A<sup>17</sup>.

Se sugiere NO estudiar los polimorfismos del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) (frecuencia en la población: 50% 4G/5G y 25% 4G/4G) ni del polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa variante termolábil (MTHFR) dado que la prevalencia en la población es elevada: 40% heterocigota y 10% homocigota). Los mismos no se recomiendan dentro del estudio de trombofilia hereditaria y no incrementan el riesgo trombótico<sup>18,19,20,21,22</sup>. Algunos autores incluyen el dosaje de Factor VIII y la determinación de homocisteína. La asociación del aborto recurrente con TH es dudosa<sup>23</sup> y el potencial beneficio del uso de heparina en estas situaciones está siendo evaluado en estudios prospectivos randomizados (ALIFE 2)<sup>24</sup>.

### **TF Adquirida:**

La relación con el aborto recurrente o la muerte fetal es uno de los criterios clínicos diagnósticos del SAF<sup>25</sup>. Se define el SAF por la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio. (Tabla 1). Se sugiere su confirmación con segunda muestra a más de 12 semanas del primer estudio.

Tabla 1: *Criterios Clínicos y de laboratorio para diagnóstico de SAF (Trombofilia adquirida)*

---

<sup>17</sup> Ibidem Stevens y cols. 2016

<sup>18</sup> Op. Cit. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Ley de trombofilia.

<sup>19</sup> Op. Cit. Stevens y cols. 2016

<sup>20</sup> Govindaiah V, Naushad SM, Prabhakara K, Krishna PC, Radha Rama Devi A. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss. Clin Biochem 2009;42:380–386.

<sup>21</sup> Gupta N, Gupta S, Dama M, et al. Strong association of 677 C>T substitution in the MTHFR gene with male infertility—a study on an indian population and a meta-analysis. PLoS ONE 2011;6:e22277.

<sup>22</sup> Wu W, Shen O, Qin Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of male infertility: a meta-analysis. Int J Androl 2012;35:18–24.

<sup>23</sup> Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril 2000;74:1196-1199.

<sup>24</sup> de Jong P, Quenby S, Bloemenkamp K 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.

<sup>25</sup> Op. Cit. Miyakis y cols. 2006

## CRITERIOS CLÍNICOS

- Uno ó más episodios de trombosis arterial ó venosa
- 1 Muerte fetal  $\geq$  10 sem (feto morfológicamente sano)
- 3 Abortos Espontáneos consecutivos <10sem (excluyendo anormalidades anatómicas u hormonales maternas ó causas cromosómicas paternas ó maternas)

- Parto prematuro < 34 sem debido preeclampsia, eclampsia ó insuficiencia placentaria

## CRITERIOS DE LABORATORIO

- Anticoagulante Lúpico
- Ac Anti Cardiolipinas IgG e IgM (>40U ó > Percentil 99)
- Ac Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína I ( IgG e IgM > Percentil 99)

Adaptado de Miyakis, Lockshin et al. International Consensus statement on an Update of the Classification Criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. *JThromb Haemost* 2006

La evidencia según estudios llevados a cabo en animales y tejidos sustenta la relación causal entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (Ac AFLs) y aborto recurrente (menores a 10 semanas de gestación). Los Ac AFLs han sido asociados con la activación del complemento, reducción de Anexina V y daño tisular a nivel placentario<sup>26</sup>.

Sin embargo, los estudios en humanos son controversiales en poder demostrar esta asociación. Según una revisión en la literatura llevada a cabo por los miembros de la “Obstetrics Task Force” del 14° Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos, analizando 46 ensayos clínicos en mujeres con aborto recurrente que presentaban Ac AFL positivos hasta junio 2013, encontraron que 27 estudios mostraron una asociación positiva, 7 no presentaron asociación y 12 carecían de grupo control como para reportar este evento. De los 27 que reportaron una relación, sólo 15 incluyeron 100 pacientes o más y sólo 2 estudios incluyeron para el diagnóstico de SAF a la anti-beta 2 glicoproteína I. Dentro de las publicaciones en las que no encontraron asociación, dos fueron publicadas después del año 2000 y cada una incluyó más de 150 pacientes en las que

---

<sup>26</sup> Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, Soroka NF. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11: 288–295.

encontraron similar frecuencia de Ac AFL positivos entre los casos de aborto recurrente y las pacientes control<sup>27</sup>. **Nivel de evidencia: 1a.**

Esta controversia se presenta debido a que los estudios analizados presentaban diferencias en cuanto a la definición para la inclusión de pacientes (2 ó 3 abortos, no necesariamente consecutivos), diferentes edades gestacionales de la pérdida de embarazo y diferentes puntos de corte para definir como positivos los valores de Ac AFLs (sólo un artículo presentaba dos mediciones de Ac AFLs separadas por 12 semanas (como se recomienda desde Sidney 2006 para el diagnóstico de SAF).<sup>28</sup>

### **¿Cuál es la población que se incluirá en estas Guías de la SAMeR?**

#### **Aborto recurrente: Definición**

Dado que uno de los principales conflictos está en relación a la definición de aborto recurrente, es de utilidad presentar la evidencia disponible al momento. La pérdida recurrente de un embarazo es un problema reproductivo heterogéneo, asociado a múltiples factores etiológicos y otros factores intervinientes.

Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (*ASRM Practice Committee*) y el Comité Internacional para la Monitorización de las Tecnologías en Medicina Reproductiva y la Organización Mundial de la Salud, el aborto recurrente se define como dos pérdidas de embarazo clínico, no necesariamente consecutivos<sup>29 30</sup>. **Nivel de evidencia: 5.**

Según la Sociedad Europea para la Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Real Academia de Obstetricia y Ginecología (RCOG) definen al aborto recurrente como tres pérdidas de embarazo consecutivas (no necesariamente intrauterinas)<sup>31 32</sup>. **Nivel de evidencia: 5.**

---

<sup>27</sup> Wong LF, Porter TF, de Jesús GR. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? *Lupus* 2014;23(12):1226-8.

<sup>28</sup> Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, 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.

<sup>29</sup> ASRM Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:63.

<sup>30</sup> Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology and World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24:2683–2687.

<sup>31</sup> Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216–2222.

Por otro lado, ASRM en su definición de aborto recurrente, toma en cuenta a aquella pérdida confirmada clínicamente documentada por ecografía o histopatología. Sin embargo, ESHRE plantea que las tres pérdidas o más consecutivas menores a 12 semanas de gestación incluyen a aquellas no visualizadas pero con sub  $\beta$  hCG positiva (pérdida bioquímica) y las pérdidas resueltas o tratadas de localización desconocida<sup>33</sup>. **Nivel de evidencia: 5.**

Para la SAMeR, se considera aborto recurrente a la pérdida de tres embarazos intrauterinos, clínicos (saco gestacional con o sin embrión visibles por ecografía de las 5-6 semanas). **Nivel de evidencia: 5.**

De las causas tratables de aborto recurrente, la más frecuente es el SAF. Una revisión Cochrane y varios meta-análisis posteriores evalúan pacientes con aborto recurrente y Ac AFL positivos y concluyen el uso combinado de aspirina y heparina de bajo peso molecular mejora las tasas de nacido vivo en comparación con el uso de aspirina sola<sup>34,35,36,37</sup>. **Nivel de evidencia: 3a.**

### **Fallos implantación: Definición**

La SAMeR 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.

**Nivel de evidencia: 5.**

---

<sup>32</sup> RCOG Green Top Guideline. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG Green Top Guideline 2011;17:1–17.

<sup>33</sup> Kolte AM1, Bernardi LA2, Christiansen OB3, Quenby S4, Farquharson RG5, Goddijn M6, Stephenson MD7; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod. 2015;30(3):495-8.

<sup>34</sup> 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

<sup>35</sup> 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.

<sup>36</sup> 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.

<sup>37</sup> Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;115(6):1256-62.

Algunos estudios se han llevado a cabo con el fin de evaluar asociación entre FRI y trombofilias. Un estudio de casos y controles encontró mayor prevalencia de trombofilias hereditarias en pacientes con FRI, sobre todo en aquellas con diagnóstico de infertilidad sin causa aparente<sup>38</sup>.

**Nivel de evidencia: 3b.**

En contraposición, un meta-análisis que evaluó el efecto del uso de heparina de bajo peso molecular en pacientes con FRI, si bien mostró cierta tendencia a un beneficio, no fue estadísticamente significativa en las pacientes con FRI de causa inexplicada. Los autores reconocen en la conclusión de este estudio que los ECAs fueron realizados con un bajo número de pacientes y que estos trabajos ponen en evidencia la necesidad de estudiar esta problemática con mayor nivel de evidencia<sup>39</sup>. **Nivel de evidencia: 1a.**

Una Revisión Cochrane 2014, concluye que existe un limitado número de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad del uso de aspirina y heparina de bajo peso molecular en pacientes con al menos dos fallas de implantación, con y sin trombofilia. Y concluye que los estudios analizados en su revisión, dada la baja calidad por sus sesgos, no brindan la evidencia suficiente para el uso de anticoagulantes en mujeres con falla recurrente de implantación de causa inexplicada ni en aquellas con la falla recurrente de implantación y trombofilia. **Nivel de evidencia: 1a.**

**¿A quién y que estudios se sugiere solicitar?**

**1)- Aborto recurrente**

a) *Trombofilias hereditarias*: NO esta sugerido su estudio<sup>40</sup>. **Nivel de evidencia: 5.**

b) *Trombofilias adquiridas*: evaluar Síndrome Antifosfolípido

**2)- Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA) y Fallos de implantación:** No está indicado el estudio basal de rutina de TF ni hereditarias ni adquiridas a las mujeres que van a realizar tratamientos de reproducción asistida ni a aquellas con FRI (ver definición en la guía clínica de FRI). **Nivel de evidencia: 5.**

---

<sup>38</sup> Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004;19:368–70.

<sup>39</sup> Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. 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(6):674-84.

<sup>40</sup> 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).

## ¿Cuándo se debe indicar tratamiento?

### Abortadora recurrente

- Se recomienda profilaxis de pérdidas embriofetales a
  - Pacientes con diagnóstico de SAF o abortadora recurrente embarazada con anticuerpos positivos: Indicar AAS a bajas dosis (preconcepcional) + heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG positiva.
- No está recomendado el uso de heparina como profilaxis de abortos recurrentes en mujeres sin TH ni AAF. Hay varios trabajos randomizados prospectivos y un metaanálisis reciente que confirman esta recomendación<sup>41 42 43 44 45 46</sup>. **Nivel de evidencia 1a y 1b.**
- Los estudios randomizados de abortadoras con trombofilia hereditaria están en curso (ALIFE 2). Un estudio multicéntrico, aleatorizado que evaluó la utilidad del uso de heparina de bajo peso molecular diario en estas pacientes mostró que no habría beneficio con su uso ya que no se obtuvo aumento de las tasas de embarazo en curso<sup>47</sup>. **Nivel de evidencia: 1b.** Un meta-análisis evaluó el uso de heparina de bajo peso molecular más aspirina versus aspirina sola en pacientes con aborto recurrente de causa genética, concluyó que no existe un aumento significativo en las tasas de embarazo en curso en

---

<sup>41</sup> Ibidem De Jesus y cols. 2014

<sup>42</sup> De Jong P, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. Hum Reprod. 2013; 1-18.

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> 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.

<sup>45</sup> 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.

<sup>46</sup> 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.

<sup>47</sup> 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.



aquellas mujeres que utilizaron la combinación medicamentosa<sup>48</sup>. **Nivel de evidencia: 1a.**

### **RECOMEDACIONES:**

La evidencia científica disponible hasta el momento no es suficiente para mostrar una clara asociación causal entre SAF y aborto recurrente, debido a la falta de consenso internacional para definir al aborto recurrente y la positividad de los Ac AFL (puntos de corte dispares), y debido a criterios de inclusión heterógeneos en los ensayos clínicos analizados en las revisiones sistemáticas que abordan este tema. **Grado de recomendación D.**

Las pacientes con antecedente de tromboembolismo venosos y/o arteriales deben ser derivadas al hematólogo para su estudio y trabajar interdisciplinariamente para un eventual tratamiento antes o durante un ciclo de fertilización asistida. **Grado de recomendación D.**

Se sugiere NO solicitar estudios de TH sin un adecuado conocimiento del motivo de la solicitud y las recomendaciones que serán dadas al paciente. Todo paciente al cual se le solicita un estudio hereditario requiere de una información adecuada previa sobre las implicancias, los riesgos y beneficios de estos estudios. **Grado de recomendación D.**

Se recomienda el estudio para trombofilias adquiridas a aquellas pacientes con aborto recurrente según la definición propuesta por SAMeR. Y no se recomienda el estudio de trombofilias hereditarias para estos casos. **Grado de recomendación D.**

Se recomienda NO estudiar de rutina las trombofilias adquiridas ni hereditarias a aquellas mujeres que van a realizar tratamientos de reproducción asistida ni a aquellas con fallas recurrentes de implantación (según definición propuesta por SAMeR en su guía clínica). **Grado de recomendación D.**

---

<sup>48</sup> 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.

Se sugiere derivación al hematólogo para los tratamientos oportunos. **Grado de recomendación D.**

### FLUJOGRAMA PARA LA EVALUACIÓN DE TF Y TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

