

Trombofilias y reproducción

Silvina Bozzini, Silvia Ciarmatori, Laura Elberger, Marisa Geller, Adriana Grabia, Laura Kanzepolsky, Susana Kopelman, Laura Ponte, Martín Vilela, Pía Zgrablich

Reproducción 2011;26:127-136

Las trombofilias son un conjunto de desórdenes de la coagulación que generan una predisposición a sufrir trombosis. Pueden ser congénitas o adquiridas. Su asociación con algunas complicaciones gestacionales como el aborto recurrente, la preeclampsia severa, el retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) o el desprendimiento de placenta normoinsera (DPNI) data de algunas décadas. El síndrome antifosfolípido -una trombofilia adquirida- fue la primera trombofilia en ser reconocida como causa etiológica del aborto recurrente. Años más tarde, hacia fines de los '90, aparecieron numerosas publicaciones reportando la asociación entre un grupo de trombofilias hereditarias y el aborto recurrente y otras complicaciones obstétricas.

Es importante aclarar que a pesar del vasto número de investigaciones que se han dedicado a explorar la relación entre las trombofilias y las complicaciones obstétricas, tanto desde el punto de vista etiológico como diagnóstico y terapéutico, sigue siendo un tema de controversia. De hecho, sociedades científicas como ASRM y ESHRE no han normatizado o consensado sobre ello.

Fisiológicamente, durante el embarazo aparece una marcada tendencia protrombótica, debido al aumento de los factores coagulantes y a una disminución de la actividad anticoagulante y fibrinolítica.¹⁻² Por otra parte, la estasis venosa de las extremidades inferiores, consecuencia de la presión ejercida por el útero grávido, la dilatación venosa favorecida por el entorno hormonal de la gestación, la insulina resistencia y la hiperlipidemia constituyen factores de riesgo protrombóticos.

En esta revisión haremos un breve repaso de las trombofilias congénitas y adquiridas, de qué manera se evalúan actualmente y analizaremos el papel que juegan en el aborto recurrente, en la falla de implantación y en la esterilidad sin causa aparente (ESCA), a la luz de los conocimientos actuales. Esta actualización está basada en revisiones e investigaciones individuales publicadas en revistas científicas de la especialidad y afines (hematológicas).

Algunas definiciones:

- Falla implantatoria: Presencia de, al menos tres, transferencias embrionarias de, al menos, 1 embrión de buena calidad sin logro de embarazo.
- Aborto recurrente: Define aborto recurrente como la pérdida de 3 o más embarazos (dentro del primer y segundo trimestre temprano).
- ESCA: Se diagnostica ante la comprobación de la normalidad de todos los diferentes factores, sin la consecuente obtención del embarazo.

Pérdidas gestacionales:

- Embarazo preclínico: Embarazo diagnosticado por subunidad β +, pero detenido antes de la visualización del saco gestacional por ecografía (<5 a 6 semanas de gestación).
- Abortos tempranos: Embarazo detenido después de las 5 a 6 semanas (con visualización del saco gestacional por ecografía o en el que se confirma la presencia de un saco gestacional en el material expulsado), pero antes de 10-12 semanas de gestación.
- Abortos tardíos: Embarazo detenido después de las 10-12 semanas, pero antes de las 20 semanas de gestación.

Correspondencia: Silvia Ciarmatori
E-mail: ciarmatoris@yahoo.com.ar

Trombofilias adquiridas

Síndrome antifosfolípido (SAF)

El diagnóstico de este síndrome requiere de la presencia simultánea de un criterio clínico y de un criterio de laboratorio. Los criterios del SAF se detallan en el Cuadro 1.³

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del Síndrome antifosfolípido (SAF):

1- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos: definida como 2 tests positivos.

- a. Ac anticardiolipinas, IgG o IgM, medidos por ensayo de ELISA estandarizado.
- b. Anticoagulante lúpico en plasma.
- c. Ac anti β 2 glicoproteína 1, IgG o IgM, medidos por ensayo de ELISA estandarizado.

Para considerarlos positivos, cualquiera de ellos debe ser hallado en dos ocasiones, en mediana o alta titulación, con al menos doce semanas de diferencia. Su determinación debe ser hecha en base a los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

2- Antecedente de trombosis vascular o pobre resultado obstétrico en gestación/es previa/s, lo que puede incluir alguna de las siguientes condiciones:

- a. Antecedente de tres o más abortos antes de las 10 semanas.
- b. Antecedente de una o más muertes de fetos normales luego de 10 semanas.
- c. Antecedente de uno o más partos pretérminos antes de 34 semanas debidos a preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria.

Dentro de los criterios clínicos se incluyen eventos trombóticos (trombosis arterial, venosa o pequeños vasos) o antecedente de morbilidad obstétrica.

Los antifosfolípidos son inmunoglobulinas que actúan contra los inhibidores de la coagulación pero no reconocen a un factor específico; actúan contra los fosfolípidos de la cascada de la coagulación cargados negativamente o contra proteínas asociadas, inhibiendo la vía de la coagulación dependiente de fosfolípidos. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población general es del 2% mientras que en las abortado-

ras recurrentes es de un 15%. En general se los vincula con abortos tardíos o muertes fetales de segundo trimestre, aunque también se los asocia a otros problemas obstétricos (RCIU, preeclampsia severa de inicio temprano, corea gravídica y graves síndromes postparto). La asociación del anticoagulante lúpico con eventos tromboembólicos o morbilidad durante la gestación es mayor que la de los anticuerpos anticardiolipinas o anti β 2 glicoproteína 1. Su detección es muy importante, ya que la probabilidad de que una mujer con anticoagulante lúpico positivo tenga un embarazo a término, con un bebé sano, sin tratamiento, es < al 15%.

Resistencia a la proteína C activada adquirida

La proteína C activada es un anticoagulante natural. Su función consiste en clivar al factor V, produciendo así su inactivación. Para ello necesita como cofactor a la proteína S activada. Su acción puede verse afectada por diferentes mecanismos. Si esto ocurre, desaparece un freno natural a la cascada de la coagulación, predisponiendo así a un estado de hipercoagulabilidad. La causa más frecuente de resistencia a la proteína C activada (activated protein C resistance, APCR) es una trombofilia hereditaria, el Factor V Leiden.⁴ Sin embargo, esta trombofilia puede ser también adquirida y se observa asociada a la toma de ACO, al LES, etc.⁵ En los embarazos normales, la APCR disminuye naturalmente; sin embargo, en las mujeres con APCR preexistente a la gestación, tiende a producirse aún un mayor grado de resistencia.

Trombofilias hereditarias

Existe una fuerte asociación entre trombofilias hereditarias y tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, la relación entre las trombofilias hereditarias y aborto tardío, muerte fetal intrauterina y otros problemas obstétricos como RCIU, preeclampsia severa de inicio temprano o DPNI sigue siendo controvertida,⁶⁻¹³ Inclusive, el beneficio de su tratamiento durante la gestación no ha sido totalmente confirmado. La evidencia de un posible rol etiológico ha sido sugerida en meta-análisis de estudios relativamente pequeños tipo caso-control y algunos estudios prospectivos de cohorte. Los resultados evidencian un incremento

pequeño, pero significativo (con OR que oscilan entre 1,5 y 4) de estas complicaciones gestacionales en las mujeres portadoras de trombofilias hereditarias.

Las trombofilias hereditarias que se han implicado en la etiología de las complicaciones gestacionales en diferentes publicaciones son:¹⁴

- **Déficit de antitrombina III.**
- **Déficit de proteína C.**
- **Déficit de proteína S.**
- **Disfibrinogenemia.**
- **Resistencia proteína C activada.**
- **Factor V Leiden.**
- **Hiperhomocisteinemia.**
- **Mutación del F II (Protrombina G20120A).**
- **Alteraciones de la fibrinólisis.**

Los resultados de diferentes estudios, revisiones sistemáticas y meta-análisis han mostrado que el riesgo de sufrir alguna de las diferentes complicaciones no es el mismo para cada una de las trombofilias hereditarias.¹⁵⁻¹⁶ En el caso del déficit de antitrombina III, por ejemplo, el riesgo de trombosis es alto. Sin embargo, para otras trombofilias, el riesgo de una complicación obstétrica es bastante débil. El hecho de encontrar en la población abortadora una mayor incidencia de estas trombofilias, no necesariamente implica una asociación causal: muchas mujeres portadoras de estas trombofilias han llevado adelante gestaciones sin ningún tipo de complicación. Teniendo en cuenta, además, que existen múltiples causas que pueden conducir a la interrupción espontánea del embarazo,¹⁷ y debido a la escasez de estudios prospectivos y a la baja prevalencia de estas mutaciones en la población general, es difícil determinar la magnitud del riesgo. Sí se sabe que la portación de dos o más de estas trombofilias incrementa el riesgo.¹⁸

Algunas sociedades, como el ACOG, recomiendan que el screening de trombofilias hereditarias debiera implementarse sólo en aquellas mujeres que presenten determinados factores de riesgo.¹⁹ Estos son: el antecedente personal de TEV (no asociado a algún factor de riesgo como fractura, inmovilización prolongada, etc) o el antecedente de un familiar de 1º grado que presente una trombofilia de alto grado o que haya sufrido un TEV antes de los 50 años.

¿Deberían evaluarse las trombofilias hereditarias en pacientes con antecedente de aborto recurrente u otros resultados perinatales adversos? ¿Cuáles deberían evaluarse?

Según algunos autores y sociedades científicas, no está justificado aún el screening universal de trombofilias hereditarias en pacientes que presenten como único factor de riesgo el antecedente de aborto recurrente u otros resultados perinatales adversos.²⁰⁻²²

Si eventualmente se realizara el screening de trombofilias hereditarias en una paciente en esta situación, la recomendación es (solo en base a la opinión de expertos) la evaluación del **factor V Leiden, la protrombina G20120A y las deficiencias de los anticoagulantes naturales: antitrombina III, proteína C y proteína S.**¹⁹

Protrombina G 20120 A

- Frecuencia: 1 a 3% de la población.
- Es responsable del 17% de las pacientes con trombosis gestacional.
- Las pacientes homocigotas, sin antecedente de tromboembolismo, tienen un riesgo casi 3 veces mayor de TEV durante el embarazo que la población general.
- Algunos estudios muestran 2 veces más riesgo de aborto recurrente y pérdida fetal tardía no recurrente (después de las 20 semanas).

Factor V Leiden

- Es la más frecuente de las trombofilias heredadas en blancos (1 a 10% en las diferentes subpoblaciones).
- Es un factor V mutado (R506Q), que presenta un cambio en el sitio de clivaje, lo cual hace que no pueda ser inactivado por la proteína C (un anticoagulante natural). Es la causa más frecuente de APCR. La mayoría de los casos de resistencia a la proteína C se deben a esta mutación.
- Está presente en el 20 a 40% de los pacientes con trombosis venosa y es responsable del 40% de las pacientes con trombosis gestacional. También es la principal causa de trombosis asociada a ACO.
- Las mujeres con Factor V Leiden, homocigotas, sin antecedente de tromboembolismo tienen 1,5 más riesgo de TEV durante el embarazo que la población general.
- Las mujeres con Factor V Leiden tienen un riesgo 2 veces mayor de muerte fetal intrauterina.

Deficiencia de antitrombina III

- Es un conjunto heterogéneo de desórdenes causados por más de 250 mutaciones que se heredan en forma autosómica dominante.
- Todas las mutaciones tienen el mismo riesgo de trombosis.
- Es la más trombogénica de todas las trombofilias (riesgo de trombosis >50%) y la que más se asocia a aborto recurrente y muerte fetal.
- En la mayoría de los casos, las pacientes conocen su patología previamente a la aparición de un aborto.

Mutación de la metiléntetrahidrofolato reductasa e hiperhomocisteinemia

- La homocisteína es un aminoácido formado durante la conversión de metionina a cisteína en una reacción catalizada por la enzima metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que utiliza como cofactor ácido fólico.
- La mutación de la enzima, sumada al déficit de ácido fólico, puede conducir al aumento de homocisteína.
- La mutación de la MTHFR, aún en los casos de homocigotas, no parece constituir por sí sola un factor de riesgo para tromboembolismo.
- La hiperhomocisteinemia puede ser congénita (mutación) o adquirida (por déficit de ácido fólico) y actualmente se considera como factor de riesgo débil para tromboembolismo.
- En las pacientes portadoras de la mutación, la suplementación con ácido fólico puede normalizar los niveles de homocisteína.
- Aunque en algunos estudios se ha sugerido la asociación de la hiperhomocisteinemia con el aborto recurrente, no existe suficiente evidencia para recomendar su estudio en la evaluación etiológica de la paciente que haya tenido tromboembolismo y de los trastornos relacionados con la gestación.

Otras trombofilias

- Los resultados de algunos estudios sugieren que otras trombofilias hereditarias como la mutación del gen del PAI 1, la deficiencia de la proteína Z y mutaciones de algunos de los factores de la coagulación, podrían ejercer algún riesgo para tromboembolismo venoso.
- Es probable que estas mutaciones puedan ejercer cierto riesgo cuando se asocian a otras trombofilias.

El **Factor V Leiden** y la **mutación de la protrombina G20120A** son las trombofilias hereditarias que más claramente se han asociado al riesgo de aborto tardío.^{15,23-27} Los datos sobre el déficit de anticoagulantes naturales (antitrombina III, proteína C y proteína S) son escasos.¹⁴⁻¹⁵ La mutación de la MTHFR no se ha asociado sistemáticamente al riesgo de aborto recurrente.²⁸⁻²⁹ La evaluación y tratamiento de las alteraciones de la fibrinólisis solo deberían considerarse en el contexto de protocolos de investigación clínica, con el correspondiente consentimiento informado.

¿Existe alguna relación entre las trombofilias y la falla de implantación o la esterilidad sin causa aparente (ESCA)? ¿Deben evaluarse las trombofilias en pacientes que van a someterse a un procedimiento de FIV?

En los últimos años, se ha sugerido que las trombofilias -tanto adquiridas como hereditarias- podrían tener participación en la etiología de la ESCA y en la falla de implantación. Diferentes estudios, con distintos diseños metodológicos, se han encargado del tema, pero los resultados no han sido concluyentes.

A pesar de que en algunas investigaciones se ha encontrado un aumento de la prevalencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas en pacientes con infertilidad y/o falla de implantación posterior a FIV, otros no han arribado a las mismas conclusiones.³⁰ La opinión del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists es que aún no puede establecerse una relación causa-efecto dado que no se ha encontrado una asociación entre los niveles de los anticuerpos anticardiolipinas o la presencia del anticoagulante lúpico y la tasa de implantación o tasa de embarazo clínica post-FIV.³¹ Del mismo modo, en noviembre de 2008 se publicaron las conclusiones del Reviewed Practice Committee de la ASRM, opinando que, en base a los datos existentes, no está indicada la evaluación de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes que deban realizar FIV ni está justificado su tratamiento.³²

Otros estudios tipo caso-control observaron un aumento de la prevalencia de ciertas trombofilias hereditarias (factor V Leiden, la mutación de la MTHFR y la mutación de la protrombina A

G20210A) en pacientes con 3 o más fallas implantatorias post-FIV.³³⁻³⁵ Del mismo modo, Coulam y cols describieron un aumento de la mutación del PAI-1 en pacientes con fallas implantatorias repetidas.³⁶ Por ello, estos autores sugieren la evaluación de estas entidades ante pacientes con fallas repetidas de implantación post-FIV. Sin embargo, otros autores no han encontrado esta relación.³⁷

Respecto de la ESCA, los resultados también son contradictorios. Azem y Kupfermanc reportaron un aumento de la incidencia de algunas trombofilias hereditarias (como la mutación de la protrombina G20210A, el factor V Leiden, deficiencias de proteína C, S y antitrombina III) en parejas con este diagnóstico.³⁸ Sin embargo, Casadei y cols no encontraron diferencias entre 100 pacientes con ESCA y 200 controles con fertilidad probada en cuanto a la prevalencia de Factor V Leiden G1691A, protrombina G20210A y la mutación MTHFR C677 T.³⁹ Otros autores también han publicado resultado similares.

Es indudable que todavía no hay una clara evidencia del papel que juegan las trombofilias en la etiología de la ESCA y en la falla de implantación. Si bien no es irracional solicitar estos estudios, es fundamental aclarar este tema a los pacientes antes de iniciar la investigación y de las implicancias de un resultado positivo o negativo.

Evaluación de las trombofilias hereditarias

El diagnóstico correcto de las trombofilias no siempre es sencillo. Para algunas trombofilias, existen diferentes modalidades de determinación, que varían en su sensibilidad y especificidad. Es recomendable que las determinaciones sean hechas alejadas del evento trombótico o de la gestación.

Las mutaciones del factor V Leiden y de la protrombina G20210A pueden detectarse a través de estudios de ADN. Alternativamente, el factor V Leiden puede estudiarse a través de un ensayo para detectar resistencia a la proteína C activada, que permite encontrar no sólo los casos congénitos (factor V Leiden), sino también los raros casos adquiridos de resistencia a la proteína C activada (APCR).⁴⁰ Las deficiencias de anticoagulantes naturales como antitrombina III, proteína C y proteína S se evalúan a través de estudios funcionales que miden la actividad de estos anticoagulantes.⁴¹

Si las determinaciones son realizadas durante la gestación, los resultados pueden considerarse confiables a excepción de la proteína S, para la que deben considerarse otros valores de corte.⁴²⁻⁴³

La mutación de la MTHFR se realiza a través de estudios de ADN y la determinación de los niveles de homocisteína puede hacerse en sangre o en suero. De todos modos, como se comentó previamente, estos estudios no están recomendados para la investigación de la paciente con antecedente de aborto recurrente u otros resultados perinatales negativos.

Tratamiento

Tratamiento en mujeres con síndrome antifosfolípido

Se han propuesto diversas terapéuticas para mejorar la sobrevida en los embarazos: corticoides, aspirina a bajas dosis, heparina y tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas. Todas estas alternativas han sido evaluadas solas o en forma combinada. El tratamiento que ha demostrado mayor eficacia ha sido la combinación de aspirina con heparina. En estudios randomizados y controlados y en meta-análisis, este tratamiento ha demostrado una reducción del 54 al 70% en la prevalencia de pérdida de embarazo en las pacientes con síndrome antifosfolípido.⁴⁴⁻⁵⁰ Con el tratamiento, la posibilidad de nacimiento con vida en la paciente con anticoagulante lúpico positivo puede ser superior al 85%.

Otras alternativas terapéuticas: los corticoides (prednisona sola o en combinación con aspirina) no sólo no demostraron obtener una mejoría significativa en la reducción de las pérdidas gestacionales, sino que además mostraron una desventaja con respecto a un aumento significativo de la prematuridad y de la morbilidad materna (diabetes gestacional) comparados con los otros tratamientos (aspirina o heparina + aspirina). La aspirina sola, como único tratamiento, tampoco ha demostrado un beneficio significativo sobre otros tratamientos.⁵⁰

La inmunoglobulina endovenosa (sola o vinculada a heparina no fraccionada y aspirina) se asoció con un riesgo mayor de pérdida de embarazos o partos prematuros en comparación con la heparina no fraccionada o con HBPM + aspirina

(RR 2,51; IC del 95%: 1,27 a 4,95).⁵¹⁻⁵² Los estudios que evaluaron el uso de inmunoglobulina intravenosa versus prednisona más aspirina llegaron a resultados similares.

Algunos sugieren el beneficio de la inmunoglobulina intravenosa frente al fracaso de tratamiento previo con heparina, complicaciones médicas que imposibiliten un tratamiento adecuado con heparina (por ejemplo, trombocitopenia autoinmune) o el antecedente de síndrome HELLP.⁵³

Respecto del tipo de heparina, según una revisión de la base Cochrane, la heparina no fraccionada combinada con aspirina redujo significativamente la pérdida de embarazos versus aspirina sola (RR: 0,46; IC 95%: 0,29-0,71).⁵⁰ La heparina de bajo peso molecular (HBPM) combinada con aspirina en comparación con aspirina sola también redujo la pérdida de embarazos, pero no en forma significativa (RR 0,78; IC 95%: 0,39-1,57). Sin embargo, la HBPM ofrece algunas ventajas respecto a la heparina no fraccionada (ver recuadro), lo cual la hace una opción más atractiva para su uso. Además, no atraviesa placenta y parece ser segura para el feto. En caso de usar heparina no fraccionada, se sugiere el uso de dosis bajas dado que ha demostrado tener el mismo beneficio que las dosis altas.⁵⁰

- En las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos sin antecedentes de trombosis, la recomendación es el uso de dosis profilácticas de heparina (heparina no fraccionada 5000 IU, dos veces al día ó 30 a 40 mg de HBPM/día), en combinación con 81 mg de aspirina por día.¹⁹⁻⁴⁸

- En las pacientes que presentan antecedente de trombosis, se recomienda el uso de dosis anticoagulantes.

Con el tratamiento, la posibilidad de un nacido vivo en la paciente con anticoagulante lúpico positivo puede ser superior al 85%.

Respecto al momento de inicio y duración del tratamiento, la recomendación es:

- Mujeres con SAF y antecedente de trombosis: comenzar con heparina antes de la concepción.
- Mujeres con SAF y antecedente de aborto menos de 10 semanas: administrar heparina durante todo el embarazo y puerperio.

- Mujeres con SAF y antecedente de aborto mayor de 10 semanas: comenzar con aspirina antes de la concepción y con heparina desde 10 semanas de embarazo.

Para aquellas mujeres que deben recibir heparina durante todo el embarazo existen diferentes propuestas:

- Algunos sugieren la administración preconcepcional con aspirina desde el inicio de la búsqueda, en dosis profiláctica, administrándola de continuo o durante la fase lútea de cada ciclo, y continuar cuando se logra el embarazo.

- La mayoría adhiere a la administración postconcepcional de heparina con aspirina. Aquí también se presentan dos opciones: comenzar con heparina más aspirina desde la positivización del test de embarazo o comenzar con heparina más aspirina desde la confirmación de embarazo intrauterino por ecografía.

- En aquellas pacientes con SAF, que por alguna razón deben someterse a un procedimiento de reproducción asistida, algunos autores sugieren comenzar con heparina más aspirina desde la inducción de la ovulación (desde el día 3°, por ejemplo).

- Al llegar al final del embarazo, se debe suspender la heparina a las 36 semanas para prevenir el hematoma peridural (durante la anestesia peridural) y disminuir el riesgo de hemorragia intraparto. La heparina se reanuda a las 4 horas post-parto.

- Si se programa una cesárea, la HBPM debe suspenderse 24 hs antes de la cirugía y restablecerse a las 12 hs de la misma.

- En ambos casos, la heparina se mantiene hasta 4 a 6 semanas del puerperio.

- La aspirina se debe suspender a las 34 semanas de embarazo para permitir el cierre del ductus.

Tratamiento en mujeres con trombofilias hereditarias

Si la investigación de las trombofilias hereditarias en mujeres con antecedentes de aborto recurrente es controvertida, mucho más controvertida aún es la indicación del tratamiento. No existen en la literatura estudios que comparen, en estas pacientes, el uso de la anticoagulación contra placebo o no tratamiento. De todas formas, las alternativas que se proponen en la literatura oscilan

desde la vigilancia durante la gestación y el parto hasta el tratamiento farmacológico con heparina, tanto con dosis profilácticas como con dosis anticoagulantes.¹⁹ Aunque muchos consideran que el tratamiento en las mujeres con trombofilias hereditarias para la prevención del aborto recurrente no está indicado, sí consideran que debe prevenirse el tromboembolismo en el periparto y el puerperio. En este caso, el tipo de tratamiento debe basarse en la estimación del riesgo individual en función de los factores de riesgo (vía de terminación de la gestación, inmovilización prolongada, obesidad, antecedentes familiares de trombofilias o tromboembolismo) y la trombofilia diagnosticada.

En ese sentido, para las pacientes con trombofilias hereditarias de bajo riesgo (mutaciones del factor V Leiden heterocigota, de la protrombina G20210A heterocigota y deficiencia de proteína C o proteína S), sin antecedente de tromboembolismo, se sugiere la opción de permanecer bajo vigilancia, sin medicación o bien que reciban dosis bajas, profilácticas, de heparina. En cambio, para las pacientes portadoras de trombofilias hereditarias de alto riesgo y antecedente de tromboembolismo (déficit de antitrombina III, factor V Leiden heterocigota y protrombina G20210A heterocigota combinadas, mutaciones del factor V Leiden homocigota y protrombina G20210A homocigota) se recomienda dosis de heparina en rango anticoagulante.¹⁹ Las mujeres portadoras de la mutación de la MTHFR e hiperhomocisteinemia deberán recibir suplementación con ácido fólico y vitamina B₁₂;⁵⁴ en caso de presentar antecedente de tromboembolismo, también deben recibir anticoagulación.

Considerando la relación riesgo-beneficio, se prefiere utilizar HBPM para la administración durante la gestación.

Recomendaciones para el seguimiento de estas pacientes durante la concepción, el embarazo, el parto y puerperio

El seguimiento debe llevarse a cabo en centros de alto riesgo y con experiencia en esta condición. Se recomienda el control ecográfico temprano y frecuente. Se sugiere el uso del Doppler para la determinación de la onda de arteria uterina y de la arteria umbilical a la semana 20 y 24, y deter-

Uso de heparina durante la gestación

Beneficios de la HBPM versus heparina no fraccionada

- Mayor vida media: administración una vez al día.
- Menor volumen inyectado.
- Respuesta más predecible que la heparina no fraccionada.
- Mayor rango antitrombótico/anticoagulante: menor riesgo de sangrado con mayor efecto antitrombótico.
- Menor riesgo de trombocitopenia y probablemente de osteoporosis.

Alternativas de tratamiento en profilaxis

(dosis baja a intermedias)

- Heparina no fraccionada.
- A dosis fija: 5000 UI, 2 veces al día.
- Dosis ajustada: mantener un antiXa de entre 0,2 y 0,4 o mantener un PTT de 1,5 (alta dosis) o igual a 1 (heparina a baja dosis).
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM).
- A dosis fija: 20 a 40 mg/d, 1 a 2 veces al día.
- Dosis ajustada: mantener nivel de antiXa entre 0,3 a 0,6 U/ml. Dosis promedio: 60, 80 y 100 mg/d durante el 1°, 2°, y 3° trimestre, respectivamente.

minación de líquido amniótico cada 4 semanas. El control de la TA y la función renal deben ser exhaustivos para el diagnóstico precoz de preeclampsia de inicio temprano.

Para la prevención del tromboembolismo durante el parto, se recomienda el uso de botas de compresión neumática o medias elásticas hasta el inicio de la deambulación durante el período postparto. Durante el puerperio puede administrarse HBPM, heparina no fraccionada o warfarina, aun en la mujer que está amamantando.

Tratamiento para pacientes con falla reiterada de implantación en FIV

A priori, desprendiéndose de lo explicado anteriormente, la sucesión lógica indicaría que si no se debe pedir trombofilias, tampoco se debe hacer tratamiento. Sin embargo, conviene ampliar este punto, ya que existen algunos trabajos que están a favor de dar heparina a las pacientes con falla implantatoria. Uno de estos trabajos, que suele ser citado frecuentemente por quienes están a favor del uso de la misma, es el publicado por Qublan y cols,⁵⁵ que es el único prospectivo randomiza-

do en pacientes con 3 o más fallas de FIV y algún factor trombofílico habiéndose administrado enoxaparina 40 mg/día desde la transferencia versus un grupo de similiares características a los que se administró placebo. Este autor muestra tasas de implantación, embarazo y nacimiento con vida significativamente superiores en aquellas pacientes que recibieron la enoxaparina. Sin embargo, este trabajo ha recibido numerosas críticas, ya que incluyó en un solo grupo único a pacientes con trombofilias adquiridas y hereditarias, y se muestran los resultados unificados para ambos grupos.⁵⁶ Se plantea como crítica que si se diferenciaron los grupos, el trabajo no tendría poder suficiente para demostrar significancia estadística. Otra crítica a este trabajo es que los dosajes de LAC y anticardiolipinas fueron hechos en una sola medición y con un valor de corte bajo. Por otra parte, existen otros trabajos donde se ha demostrado que la administración de heparina a pacientes con falla reiterada de FIV, aún teniendo anticuerpos antifosfolípidos positivos, no mejora la tasa de embarazo ni de implantación.⁵⁷⁻⁵⁹

Siendo entonces que, la evidencia científica muestra resultados divergentes, la posición de esta sociedad es, por el momento y a la espera de evidencia científica más consistente, que no se justifica solicitar estudio de trombofilias en pacientes con falla reiterada de FIV, así como tampoco se justifica el tratamiento con heparina ni con AAS.

Conclusiones

1. En las pacientes con antecedentes de aborto recurrente está indicada la investigación de los anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico. Si el diagnóstico resulta positivo en dos ocasiones, en las condiciones establecidas, el tratamiento anticoagulante está indicado.

2. El tratamiento con aspirina más heparina aumenta significativamente la posibilidad de embarazo a término. La investigación de las trombofilias hereditarias es controvertida, dado que aún no hay evidencia de que el tratamiento anticoagulante reduzca el riesgo de recidiva de aborto o prevenga la aparición de retardo de crecimiento intrauterino o preeclampsia. Las mujeres portadoras de la mutación de la MTHFR e hiperhomo-

cisteinemia deberán recibir suplementación con ácido fólico y vitamina B.

3. En la esterilidad sin causa aparente y en la falla de implantación, la investigación de los anticuerpos antifosfolípidos y de las trombofilias hereditarias sumada al uso de anticoagulantes no están recomendados. Sin embargo, son necesarios grandes estudios randomizados controlados con placebo para lograr sacar conclusiones sobre este punto.

Referencias

1. Clark P, Brennand J, Conkie JA y cols. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-1170.
2. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S y cols. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-531.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, De Groot PG, Koike T, Meroni PL y cols. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
4. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-1008.
5. Clark P, Walker ID, Greer I. Acquired activated protein-C resistance in pregnancy and association with increased thrombin generation and fetal weight. *Lancet* 1999;353:292-293.
6. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:85-101.
7. Scifres CM, Macones GA. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:344.e1-344.e7.
8. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E and Lockwood C. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91:290-295.
9. Carp H, Dolizky M, Tur-Kaspa I and Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58-62.
10. van Dunne FM, Doggen CJ, Heemskerk M, Rosendaal FR and Helmerhorst FM. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005;802-806.

11. Alfirevic, Z, Roberts, D, Martlew, V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6.
13. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, y cols. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-916.
14. Kutteh W, Triplett D. Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. *Sem Reprod Med* 2006;24:54-65.
15. Rey E, Kahn SR, DavidM, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361: 901-908
16. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:558-563.
17. Christiansen, Andersen M, Bosch E, Daya D, Delves P, Hvitt T, Kutteh W, y cols. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-839.
18. Jivraj S, Rai R, Underwood J and Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:1161-1165.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Practice Bulletin* N°113, Jul 2010 *Obstet Gynecol* 2010;116:212-222.
20. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, y cols. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 2005;106:517-524.
21. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, y cols. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2010;115:14-20.
22. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L y cols. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-196.
23. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998;128:1000-1003.
24. Pihusch R, Buchholz T, Lohses P. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: pro-thrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:124-131.
25. Martinelli E, Taioli I, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015-1018
26. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9.
27. Poort SR, Rosendaal FR, Reissma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels, and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
28. Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, Sanak M, Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:423-431.
29. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292.
30. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(4):359-366.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. *Guideline N° 17*. Revised May 2003.
32. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Inherited thrombophilia in infertile women with unexplained infertility.
33. Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupferminc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):368-70. Erratum in: *Hum Reprod*. 2004 May;19(5):1238.
34. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2694-2698.
35. Grandone E, Colaizzo D, Tiscia G, Margaglione M. 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(3):709-710.
36. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev RG. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:322-327.
37. Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM. Screening of thrombophilia in women with failure of embryo implantation: far from being recommended. *Haematologica* 2003;88(12):
38. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, Serra V, Remohí J, Pellicer A. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008;23(2):278-284.
39. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertil Steril* 2010;94(2): 755-757.
40. Sarig G, Lanir N, Hoffman R, Brenner B. Protein C global assay in the evaluation of women with idiopathic pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2002;88:32-36

41. Carraro P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:382-389.
42. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005;3:497-501.
43. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1349-1366.
44. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J Recurrent Pregnancy Loss With Antiphospholipid Antibody: A Systematic Review of Therapeutic Trials. *Obstet & Gynecol* 2002;99:135-144.
45. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-697
46. Kutteh WH, Ermel L. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:402-407
47. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002;17:2981-2985
48. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-1589
49. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008-1012
50. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007.
51. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perrino A, Castelli A. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:728-731
52. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM. A multicentre, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The pregnancy loss study group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:122-127
53. Christiansen OB. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent spontaneous abortion: the European experience. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:77-81.
54. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 2001;75:823-825
55. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akash H, Bdoor AN, Nawasreh M, Malkawi S, Diab F, Al-Ahmad N, Balawneh M, Abu-Salim A. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*. 2008;11(4):246-53
56. Ricci G, Giolo E, Simeone R. Heparin's 'potential to improve pregnancy rates and outcomes' is not evidence-based. *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr;16(2):225-227; *Human Reproduction Update*, 2010;16(2):225-228.
57. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril* 2003;80:376-383.
58. Kutteh W, Yetman D. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Human Reprod* 1997;12(6):1171-1175.
59. The practice committee of the American Society of Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril* 2008;90:S172-S173.