

TROMBOFILIA & MUJER

Pautas de Diagnóstico y Tratamiento

2014

Coordinadoras:

Prof. Agda. Dra. Mariana Stevenazzi

Prof. Agda. Dra. Cecilia Guillermo

Grupo de trabajo:

Cátedra de Hematología:

Prof. Dir. Dra. Lilián Díaz

Prof. Agda. Dra. Cecilia Guillermo

Prof. Agda. Dra. Mariana Stevenazzi

Prof. Agdo. Clínica Médica "A" Dr. Juan Zunino

Prof. Adj. Dra. Eoisa Riva

Ex Asist. Dra. Isabel Moro

Asist. Dra. Sofia Grille

Asist. Dra. Carolina Oliver

Asist. Victoria Irigoín

Asist. Dr. Daniel Leal

Resid. Dra. Adriana Peixoto

Resid. Dra. Matilde Boada

Resid. Dra. Daniella Mussio

Resid. Dra. Virginia Bove

Resid. Dra. Virginia Bradvica

Postgr. Dra. Viviana Castro

Postgr. Dra. Paola Turcatti

Postgr. Dra. Natalia Nocerino

Postgr. Dra. Valeria Vales

Postgr. Dr. Marcelo Viana

Clínica Ginecotológica "B":

Prof. Dir. Dr. Washington Lauria

Prof. Agda. Dra. Estela Conselo

Prof. Agda. Dra. Cristina Cordano

Prof. Agdo. Dr. Marcelo de Agostini

Prof. Adj. Dr. Gerardo Vitureira.

Prof. Adj. Dra. Virginia Chaquiriand.

Prof. Adj. Dra. Inés Alonzo

Asist. Dra. Rosario Morán

Asist. Dr. Christians Rodríguez

Clínica Médica ""B:

Prof. Dir. Dr. Leonardo Sosa

Prof. Adj. Dra. Mariana Cora

Centro Hospitalario Pereira Rossell:

Dr. Ernesto Novoa (Médico Internista y Hematólogo)

Dra. Andrea Manzino (Hematóloga-Médico Laboratorista)

Sociedad Española de Socorros Mutuos:

Dra. Maria de los Angeles Novoa (Hematóloga)

Laboratorio BC - IZASA URUGUAY:

Dra. Silvia González

Instituto Nacional del Cancer (INCA):

Dra. Sandra Damiano (Hematóloga)

Prólogo

Desde hace algunos años un grupo de médicos nos hemos reunido periódicamente en el Hospital Universitario para abordar el tema "Trombofilia y Embarazo", lo que culminó en las pautas tituladas "Trombofilia y Embarazo", publicadas en el 2011.

En el 2013 nos propusimos actualizarlas, y ampliar sus contenidos, por lo que modificamos el título a "Trombofilia y Mujer".

Este año, además de actualizar la evidencia científica de los temas revisados en el 2011, hemos agregado otros que plantean dar respuesta frente a nuevos escenarios de la actividad asistencial, como: estudio de la placenta, restricción del crecimiento fetal, enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo, anticoncepción, esterilidad y tratamientos de reproducción asistida en relación a la trombofilia.

El objetivo de las mismas, es ayudar a los profesionales en la toma de decisiones a partir de la mejor evidencia científica existente, e intentar disminuir la variabilidad injustificada en la práctica clínica, todo lo que redunde en una mejor y segura asistencia a nuestras pacientes.

Por último queremos expresar que las pautas son el fruto de la ilusión y del trabajo de un equipo interdisciplinario que se compromete a actualizarlas y mejorarlas en próximas publicaciones.

Prof. Dra. Lilián Díaz

INDICE:

Definiciones.

Niveles de evidencia.

Glosario.

Temario:

1. Placenta
 - a) Indicaciones de estudio anatomopatológico de la placenta
 - b) Infartos Placentarios y Trombofilia
2. Restricción del Crecimiento Fetal (RCF) y Trombofilia
3. Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) en el Embarazo
4. Prevención de Enfermedad Tromboembólica Venosa y Embarazo
5. Anticoncepción y Trombofilia
6. Hiperhomocisteinemia y Embarazo

7. Esterilidad, Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA) y Trombofilia
8. Síndrome Antifosfolípido y Embarazo (SAFE)
9. PreEclampsia y Trombofilia
10. Pérdida Recurrente de Embarazo (PRE) y Trombofilia.
11. Ecodoppler fetoplacentario y Trombofilia
12. Anestesia Neuro-Axial (ANA) en paciente bajo antiagregación y anticoagulantes.

Definiciones.

Aborto: la palabra aborto proviene etimológicamente del latín, participio del verbo *aborior*, palabra compuesta: *ab* (separación) y *orior* (salir, nacer, levantarse).

Según la OMS se define como pérdida del embarazo (expulsión o extracción) de embrión o feto; previo a la semana 20 de gestación o con peso \leq a 500 gramos. Se hace hincapié en pérdida previo a viabilidad fetal.

A su vez se subdividen en aborto precoz <12 semanas y tardío luego de la semana 12 de gestación.

Se define pérdida recurrente de embarazo (PRE) según la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) como 2 o más pérdidas consecutivas, con gestación documentada por ecografía o histología. Existe discusión sobre este aspecto ya que hay diferentes definiciones, hay algunas que consideran 3 o más pérdidas de embarazo independientemente que sean consecutivas o no.

Aclaremos que las definiciones utilizadas en las recomendaciones de *screening* de trombofilia y PRE varían en relación a los criterios de inclusión para cada tema; como es el caso de síndrome antifosfolípido del embarazo (SAFE) o trombofilia hereditaria (TFH).
SAFE: ≥ 3 pérdidas de embarazos < de 10 semanas de gestación, consecutivas, no explicadas por causas anatómicas, hormonales o alteraciones cromosómicas maternas o paternas.
TFH: Se define PRE a tres o más pérdidas consecutivas, menores a 20 semanas de gestación; si bien algunos grupos aceptan 2 o más pérdidas.

Óbito: se define como pérdida fetal mayor de 20 semanas.

Pre-Eclampsia (PreE): La preeclampsia se define como la aparición de hipertensión arterial (PAS $>$ 140 mm Hg y/o PAD $>$ 90 mm Hg) luego de las 20 semanas de gestación acompañada de proteinuria significativa ($\geq 0,3$ g/orina de 24 horas).

Cuadro 1. Criterios de severidad.

PreE severa. (cualquiera de estos criterios):
PAS = o >160 o PAD = o >110 mmHg en 2 ocasiones, separadas al menos 4hs. A no ser que se hayan iniciado fármacos antihipertensivos antes de ese tiempo.
Plaquetopenia < de 100.000/microL.
Alteración hepática dado por aumento de enzimas (>2 veces el valor normal) y/o dolor severo en hipocondrio derecho o epigastrio, que no cede con medicación, y no se explica por otra causa.
Insuficiencia renal progresiva (creatinina sérica >1,1 mg/dl, o la duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal).
Edema pulmonar.
Disturbios visuales o cerebrales de reciente inicio.

Modificado de: "Hypertension in pregnancy". Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists- Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013; 122(5): 1122-31

Niveles de evidencia:

La siguiente tabla resume los niveles de evidencia y las recomendaciones utilizadas en esta guía clínica.

Niveles de evidencia	
1	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos randomizados y controlados.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos control.
3	Estudios no analíticos como informes de casos y serie de casos.
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia para recomendar su uso
B	Existe evidencia discreta para recomendar su uso
C	La evidencia no es concluyente y no se puede recomendar ni desaconsejar su uso. Otros factores pueden influir en el uso de esta intervención
D	Existe discreta evidencia para desaconsejar su uso
E	Existe buena evidencia para desaconsejar su uso

**ADAPTADO DE LOS CRITERIOS DE EVALUACION DE LA EVIDENCIA DESCRIPTOS EN LA CANADIAN TASK FORCE EN CUIDADO PREVENTIVO DE SALUD*

Glosario:

AAF (anticuerpos antifosfolípidos)

SAF (síndrome antifosfolípido)

ACA (anticardiolipinas)

IL (inhibidor lúpico)

TH (trombofilia hereditaria)

TA (trombofilia adquirida)

RCF (restricción del crecimiento fetal)

Pre-E (pre-eclampsia)

SHO (síndrome de hiperestimulación ovárica)

FIV (fertilización in vitro)

ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides)

TRA (técnicas de reproducción asistida)

RIF (fallo reiterado de implantación)

ACO (anticonceptivos orales)

ACH (anticonceptivos hormonales)

PRE (pérdida recurrente de embarazo)

MFIU (muerte fetal intrauterina)

PFT (pérdida fetal tardía)

MOV (manifestaciones obstétricas vinculables)
DPPNI (desprendimiento prematuro de placenta normoinserta)
HHC (hiperhomocisteinemia)
ETEV (enfermedad tromboembólica venosa)
TEP (tromboembolismo pulmonar)
TVP (trombosis venosa profunda)
HBPM (heparina de bajo peso molecular)
HNF (heparina no fraccionada)
AAS (ácido acetil salicílico)
ARO (alto riesgo obstétrico)
HE (hematoma espinal)
ANA (analgesia neuroaxial)

TEMARIO:

1) PLACENTA:

a) Indicaciones de estudio anatomopatológico de la placenta

Dr. Gerardo Vitureira

La placenta siempre ha sido un misterio para la obstetricia. El análisis macroscópico y luego microscópico ante resultados adversos perinatales, ha tratado de buscar fundamentalmente pruebas que lleven a poder explicar lo inexplicable o lo aún desconocido.

Los beneficios potenciales de un examen patológico de la placenta incluyen la evaluación y explicación de la etiología asociada con un resultado adverso del embarazo, la formulación de un plan de manejo para futuros embarazos, la capacidad de predecir el riesgo de problemas de desarrollo neurológico neonatal a largo plazo, y los aspectos médico legales documentando los hallazgos placentarios de un embarazo con resultados adversos. Esto ha llevado a algunos expertos a sugerir el examen anatomopatológico de rutina en todos los nacimientos.

En 1997 se redactaron por parte del Colegio Americano de Patólogos (CAP) The Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force ¹, guía esta, aun no revisada, por la

cual se propone en qué circunstancias debe ser enviada a estudio anatomopatológico y pretende relacionar determinadas patologías y sus efectos sobre la placenta.

Los motivos por los cuales se sugiere en dichas guías del CAP enviar a estudio la placenta se dividen en causas maternas, feto/neonatal e indicaciones de la valoración macroscópica de la placenta misma. (Tabla 1).

Tabla 1 INDICACIONES PARA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA PLACENTA (1)

Indicaciones Maternas

- Diabetes Mellitus
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Ruptura prematura de membranas
- Parto pretérmino (<36 semanas)
- Parto postérmino (> 42 semanas)
- Fiebre inexplicable
- Oligohidroamnios severo
- Antecedentes de abuso de drogas
- Antecedentes de problemas obstétricos previos
- Preocupación clínica por alguna infección durante el embarazo (HIV, sífilis, toxo, rubéola, herpes, citomegalovirus, etc)

Indicaciones Fetales/Neonatales

- Óbito fetal
- Muerte neonatal
- Embarazo múltiple
- Prematuros
- Retraso del crecimiento intrauterino
- Hidropesía fetal
- Anomalías congénitas
- Meconio espeso
- Eritroblastosis Fetal
- Transferencia a terapia intensiva neonatal
- Sobrepeso > al percentilo 95
- Problemas neurológicos, incluyendo convulsiones
- Infección o sepsis neonatal
- Apgar <5 al minuto o <7 a los cinco minutos
- Monitoreo fetal ominosos

Indicaciones placentarias

- Apariencia anormal de la placenta o el cordón (ej: infartos, calcificaciones anormales, masas, trombosis vascular, hematoma retroplacentario, amnios nodoso, coloración anormal u opacificaciones, mal olor)
- Poco o mucho tamaño y/o peso para la edad gestacional
- Lesiones del cordón umbilical ej:(trombosis, torsión, nudos verdaderos, ausencia de gelatina de Wharton, arteria única)
- Longitud anormal del cordón (muy corto o muy largo >100 cm)
- Placenta previa
- Vasa previa

- Desprendimiento de placenta
- Inserción velamentosa o marginal del cordón

Del análisis de la misma se desprende que la constatación macroscópica de infartos placentarios, así como de trombosis indicarían un estudio anatomopatológico de la placenta. Dado la fecha de realización de dichas guías no se hace referencia directa a la trombofilia.

En la práctica clínica más allá de la guía del CAP los obstetras envían con idénticos criterios y de manera subjetiva, las placentas a estudio anatomopatológicos. En un estudio publicado en junio del 2013 Sills y cols ², analizaron 1346 nacimientos entre julio y diciembre del 2010 y aplicando los criterios de CAP, determinaron que solo el 48.8 % de las placentas que debieron ser enviadas, lo fueron efectivamente y los hallazgos encontraron una sensibilidad del método del análisis placentario del 81.8% y una especificidad del 88,3%.

b) INFARTOS PLACENTARIOS Y TROMBOFILIA

Dr. Juan Zunino

Nuestro propósito fue revisar la bibliografía respecto a la asociación entre las Trombofilias y el Infarto Placentario. Efectuamos una búsqueda bibliográfica con las palabras Placental infarction and Antiphospholipid Syndrome, Placental Infarction and Thrombophilia, Placental Infarction and Hypercoagulability.

Por su relevancia, inicialmente nos referiremos al Síndrome Antifosfolipídico (SAF).

Entre los criterios definitorios de SAF del Consenso Internacional¹ se encuentra:

Trombosis vascular: Uno ó más episodios de trombosis arterial, venosa, o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido. 2b (ii). Hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria.

No existe mención específica en el Consenso al Infarto u otras lesiones histopatológicas placentarias.

Existen estudios que investigaron las lesiones histopatológicas placentarias en el SAF.

En el año 1991, Out et al² efectuaron el primer estudio que investigó en forma sistemática cambios histopatológicos placentarios en mujeres con muerte fetal intrauterina y SAF. Estudiaron 47 placentas de 45 mujeres con antecedentes de muerte fetal intrauterina; 16 pacientes (36%) presentaron SAF: 6 AL y ACA; 10 sólo ACA. Se describieron varias lesiones placentarias. Las pacientes con SAF tuvieron una diferencia significativa en los hallazgos histopatológicos respecto a pacientes sin SAF: fibrosis (p=0.019); vellosidades hipovasculares (p=0.009); signos de trombosis e infarto (p=0.022); disminución de membranas sincitiales (p=0.005). Sólo 3 pacientes con SAF no presentaron signos de

trombosis o infarto. La trombosis e infarto estuvo siempre presente y fue más extensa en casos de ACA con niveles altos, asociación de ACA IgG e IgM y asociación de ACA y AL.

Los autores concluyen que la trombosis e infartos placentarios son hallazgos prominentes en pacientes con SAF y muerte fetal intrauterina.

En el año 2004 Van Horn et al³ publican el estudio: "Histologic Features of Placentas and Abortions Specimens from Women with Antiphospholipid and Antiphospholipid-like Syndromes". Estudiaron pacientes con SAF y SAF-like evaluadas por pérdida inexplicada de embarazo. Los criterios de laboratorio incluyeron AL, niveles medios-altos de ACA IgG (20 U GPL) ó ambos. Los pacientes con SAF-like presentaban criterios clínicos pero estudios de laboratorio negativos para SAF. Se obtuvieron estudios placentarios de 44 embarazos en 26 mujeres con SAF y 37 embarazos en 21 mujeres con SAF-like. Placentas de 31 terminaciones electivas de embarazo y de 40 embarazos complicados con parto pretérmino idiopático se usaron como controles. Las pacientes con SAF presentaron 15 abortos espontáneos (AE), 13 muertes fetales (MF), y 16 nacidos vivos. Las pacientes con SAF-like presentaron 5 AE, 30 MF, y un nacido vivo. La decidua de mujeres con SAF y SAF-like presentó significativamente más necrosis ($p=0.0014$ y 0.0026), inflamación aguda ($p=0.0009$ y 0.0072 ; $p=0.0009$) y trombosis vascular ($p=0.045$ y 0.0038) que los controles. Las placentas de mujeres con SAF y SAF-like presentaron significativamente más infartos ($p=0.0001$ y 0.01610); formación de syncytial knots ($p=0.0145$ y 0.0019) fibrosis estromal ($p=0.0180$ y 0.0012) que los controles. Nos interesa destacar de este estudio la significativa presencia de anomalías placentarias, en especial infartos placentarios, en mujeres con embarazos de alto riesgo, SAF y SAF-like.

Señalamos a continuación estudios de Trombofilia en general y asociación con infartos y otros hallazgos patológicos placentarios.

En el año 1998 Arias, Romero et al⁴, efectuaron un estudio con la finalidad de identificar trombofilias en embarazos con pobres resultados (Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J.Mat.Fet. MEd*, 7, 277-286)⁴. Ellos plantean la hipótesis de que un estado trombofílico sea el responsable de trombosis en la circulación materna y/o fetal y del consecuente resultado adverso del embarazo. Este estudio retrospectivo tuvo como criterios de inclusión: a. estudio histopatológico placentario con evidencia de lesiones trombóticas; b. estudio de laboratorio de trombofilias (Antitrombina III, Proteína C, Proteína S total y libre, ACA IgG e IgM, Inhibidor lúpico, Resistencia a la Proteína C activada y Factor V Leiden) efectuados al menos 6 semanas luego del parto. Se estudiaron 13 pacientes: 2 partos pretérminos con Rotura Prematura de Membranas (RPM), 2 RCIU, 1 preeclampsia, 1 Eclampsia, 7 muertes fetales. Se constataron trombofilias en 10 casos. La más frecuente fue el Factor V Leiden en 7 casos (53.8%). Las otras anomalías detectadas fueron déficit de Proteína S y de Antitrombina. No se constataron ACA ni AL. La anormalidad más frecuente en las biopsias fue la trombosis de vasos principales a nivel fetal. Los autores plantean que, no obstante el pequeño número estudiado y la ausencia de un grupo control, las pacientes con trombosis placentaria y resultados obstétricos adversos están en riesgo

de presentar estados trombofílicos. Respecto a la ausencia de hallazgos de laboratorio de SAF, piensan que puede deberse a un sesgo generado por la referencia de las pacientes a consulta (no se enviaron pacientes con diagnóstico de SAF). Sugieren que a las pacientes con resultados obstétricos adversos que exhiben trombosis placentaria se les debe realizar estudios de trombofilia.

En el año 2005 Mousa y Alfirevic⁵ publicaron el estudio "Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome?". El objetivo de su estudio fue valorar la relación entre cambios placentarios y estado trombofílico en mujeres con complicaciones serias del embarazo. Estudiaron mujeres que fueron admitidas con preeclampsia severa/eclampsia, abrupcio placentario, Restricción de Crecimiento Fetal (RCF) ó muerte fetal inexplicada después de completadas las 23 semanas de gestación. De las 102 mujeres se obtuvieron datos de la histología placentaria y de trombofilia en 79 pacientes; estos se hicieron al menos 10 semanas luego del parto e incluyeron Antitrombina III, Actividad de Proteína C, Proteína S libre y total, Resistencia a la Proteína C Activada, Ac. Anticardiolipina (IgG e IgM), Anticoagulante Lúpico según los criterios de la ISTH, y Homocisteinemia. Se efectuaron estudios genéticos para las siguientes mutaciones específicas: MTHFR C677T, gen de la protrombina 20210A y Factor V Leiden. Se efectuaron definiciones estrictas de lesiones placentarias de acuerdo a reportes previos⁴: a. Trombosis en vasos fetales principales b. Vasculopatía fetal trombótica; c. Infartos placentarios (vellositarios) d. Depósitos perivellositarios de fibrina. e. Trombosis intervellositaria. f. Infarto del piso placentario. Cuarenta y tres mujeres (54%) tuvieron screening de trombofilia patológico. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos (ausencia ó presencia de trombofilia) respecto a edad materna, edad gestacional al parto, inicio del trabajo de parto, y resultado del embarazo. La incidencia de abrupcio placentario fue menor en mujeres con trombofilia. Se identificaron cambios patológicos placentarios en 30/43 (70%) de mujeres con trombofilia comparado con 28/36 (78%) de mujeres sin trombofilia (sin diferencia significativa). El infarto placentario (vellositario) fue la lesión más común y se identificó en 48% de la población. No hubo incremento significativo de lesiones placentarias específicas en mujeres con trombofilia. Los resultados del estudio muestran que hay pobre correlación entre el estado de trombofilia y cambios patológicos placentarios en mujeres con embarazos de alto riesgo anteriormente señalados.

En el año 2011, Franco et al publican un estudio en *Obstetrics & Gynecology*, titulado "Placental Infarction and Thrombophilia"⁶. Ellos señalan en su introducción que varias complicaciones perinatales del embarazo, como preeclampsia severa, RCF y Óbito fetal son atribuidas a "insuficiencia placentaria". La lesión placentaria más común es el infarto de las vellosidades placentarias, que se correlaciona con la severidad de la enfermedad y con test antenatales de función placentaria, como estudio Doppler y morfología placentaria, y falsos test maternos para síndrome de Down. Estas observaciones han estimulado la hipótesis de que un número de trombofilias maternas sean las mediadoras de resultados adversos del embarazo. Como ejemplo, señalan un metaanálisis de Rodger et al⁷ de 10 estudios prospectivos de cohortes que evidenciaron leve asociación entre FV Leiden y muerte fetal,

y ausencia de asociación de FV Leiden y Mutación 20210 de Protrombina con Preeclampsia y RCF. Ninguno de los estudios incluidos efectuó revisión sistemática del órgano blanco de interés, la placenta. Ellos señalan que la trombofilia materna es un hecho infrecuente en pacientes con enfermedad placentaria trombótica⁸. Decidieron testear la hipótesis que las anomalías de la placentación se asocian más fuertemente con el infarto placentario que la trombofilia materna. Condujeron un estudio retrospectivo de 10 años de embarazos de alto riesgo, con patología placentaria detallada y test de trombofilia. Incluyeron embarazos de feto único de alto riesgo, con parto entre las 22 y 34 semanas, y patología placentaria con evidencia histológica de infarto placentario. Los hallazgos placentarios fueron: 1. Anormalidad del desarrollo o diferenciación placentaria (placenta pequeña para la edad gestacional, hipoplasia vellositaria distal o coriangiosis. 2. Hipoperfusión vascular materna sin infarto (vasculopatía decidual, madurez vellositaria avanzada, hemorragia retroplacentaria, depósitos perivellositarios masivos de fibrina). 3. Hipoperfusión vascular fetal: vasculopatía fetal trombótica, trombosis fetal vascular, vellosidades avasculares, deciduitis crónica, y 4. Trombosis intervallositaria. Se estudiaron las siguientes trombofilias: FV Leiden, FII 20210, anticoagulante lúpico y ACA IgG. Se consideró este estudio positivo cuando era >15 U GPL/ml. De 180 embarazos con infarto placentario documentado, se efectuó estudio de trombofilia en 108. De los resultados destacamos la alta frecuencia de RCF, preeclampsia, Síndrome HELLP, Óbito fetal, que se asocian con infarto placentario. De las 108 mujeres estudiadas para trombofilia, sólo 14 de 108 (13.0%) presentaron test positivos de trombofilia. En contraste con las bajas tasas de trombofilia materna en estos embarazos de alto riesgo con infarto placentario documentado, la evidencia de anomalías del desarrollo o diferenciación placentaria se constató en 67/108 (62.3%) de casos. Se objetivaron hipoperfusión vascular materna en 78.7% de casos, inflamación crónica en 19.4%; hipoperfusión vascular fetal en 17.6%, y trombosis intervallositaria en 13.9% de casos. Los infartos placentarios como hallazgo aislado sólo se vieron en 3.7% de casos. En las 72 mujeres no chequeadas para trombofilia se objetivaron tasas similares de anomalías placentarias. En comparación, las anomalías de diferenciación o desarrollo placentario y de hipoperfusión vascular materna se asociaron 5 a 10 veces más que la trombofilia a los eventos adversos del embarazo de esta población con infarto placentario documentado. Los autores plantean que sus datos soportan la hipótesis de que anomalías en el desarrollo placentario temprano y no la trombofilia materna son la causa más probable de infarto placentario en el segundo y tercer trimestre, con los consecuentes eventos adversos de la gestación. Destacan a su vez que los 5 ensayos randomizados que evaluaron la heparina, no incluyeron datos de la patología placentaria⁹⁻¹³. Citan el estudio randomizado de Rey et al (2008)¹⁰, que estudiaron la dalteparina en la prevención de recurrencia de complicaciones mediadas por la placenta en mujeres sin trombofilia, en este estudio el objetivo primario fue valorar, peso al nacer \leq Percentil 5 o abruptio placentae y preeclampsia severa. La dalteparina se asoció con una menor tasa del objetivo primario en forma significativa: 5.5% vs. 23.6%.

En el año 2012 Beeksmá et al¹⁴ publicaron el estudio "Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia". Estudiaron la relación de trombosis vascular fetal y trombofilia materna. Definieron la trombosis vascular fetal de acuerdo a la presencia de

diferentes tipos de lesiones: septación (múltiples luces en los vasos fetales por recanalización), trombos en vasos fetales, depósitos de fibrina intinales, vellosidades avasculares, endovasculitis hemorrágica, esclerosis fibromuscular. Se vieron 65 casos de muerte fetal intrauterina (MFIU) de 24 ó más semanas de edad gestacional. Las trombofilias se dividieron entre clínicamente significativas (MT+): déficit de PS, FV Leiden, Mutación II G20210A, Anticoagulante lúpico, Síndrome antifosfolípido; y clínicamente menos significativas (MT-): MTHFR C677T y A1298C heterocigotas compuestas, MTHFR C677T homocigota, MTHFR C677T o A1298C heterocigota, y A1298C homocigota. Treinta placentas de nacidos vivos con resultados positivos de trombofilia fueron estudiadas (19 MT+, 11 MT-). En el grupo de 65 casos de MFIU se constataron 30 con trombofilia (6 MT+, 24 MT-). En el grupo con MFIU, 11 (16.9%) no tuvieron ninguna lesión placentaria; de éstos, 8 presentaron trombofilia. Cinco de los 6 con MT+ presentaron uno o más tipos de lesiones placentarias. 17 de los 24 con MT- presentaron algún tipo de lesión placentaria. 32 de los 35 sin trombofilia presentaron algún tipo de lesión placentaria. En el grupo de nacidos vivos, 23 (83.3%) no tuvieron ninguna lesión. No hubo correlación significativa entre ningún tipo de lesión placentaria a nivel fetal, o combinaciones de éstas, y trombofilia materna. Los autores concluyeron que el hallazgo de lesiones vasculares fetales trombóticas no implica a la trombofilia como la causa de muerte fetal.

Para finalizar, señalamos que las diferentes Guías que se refieren a Complicaciones del Embarazo y Trombofilia no hacen referencia en particular al Infarto Placentario u otras lesiones placentarias para la toma de decisiones, en cuanto a estudios ni terapéutica¹⁵⁻²¹.

CONCLUSIONES: Existen evidencias de la asociación de Infartos Placentarios y SAF. En cuanto a otras trombofilias la evidencia no es clara en este sentido. Los estudios prospectivos que evaluaron el beneficio de la heparina en embarazos con abortos, muerte fetal u otras complicaciones mediadas por la placenta no incluyeron datos de patología placentaria. No existen Guías para toma de decisiones en cuanto a estudios ni terapéutica en situaciones de Infarto Placentario.

RECOMENDACIÓN: en presencia de mala historia obstétrica e Infarto Placentario, considerar estudio de SAF (4C). No existe evidencia para sugerir estudio de otras trombofilias.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. Prepublished on 2006/01/20 as DOI 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
2. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;41(3):179-186. Prepublished on 1991/10/08 as DOI.
3. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-

- like syndromes. *Placenta*. 2004;25(7):642-648. Prepublished on 2004/06/15 as DOI 10.1016/j.placenta.2003.12.006.
4. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med*. 1998;7(6):277-286. Prepublished on 1998/12/16 as DOI 10.1002/(SICI)1520-6661(199811/12)7:6<277::AID-MFM5>3.0.CO;2-3.
 5. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod*. 2000;15(8):1830-1833. Prepublished on 2000/08/02 as DOI.
 6. Franco C, Walker M, Robertson J, et al. Placental infarction and thrombophilia. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):929-934. Prepublished on 2011/03/23 as DOI 10.1097/AOG.0b013e31820ca040.
 7. 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. Prepublished on 2010/06/22 as DOI 10.1371/journal.pmed.1000292.
 8. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta*. 2004;25(8-9):735-741. Prepublished on 2004/09/29 as DOI 10.1016/j.placenta.2004.03.002.
 9. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695-3699. Prepublished on 2004/01/24 as DOI 10.1182/blood-2003-12-4250.
 10. Rey E, Garneau P, David M, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):58-64. Prepublished on 2008/11/28 as DOI 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x.
 11. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009;36(2):279-287. Prepublished on 2009/02/12 as DOI 10.3899/jrheum.080763).
 12. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1586-1596. Prepublished on 2010/03/26 as DOI 10.1056/NEJMoa1000641.
 13. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010;115(21):4162-4167. Prepublished on 2010/03/20 as DOI 10.1182/blood-2010-01-267252.
 14. Beeksm FA, Erwich JJ, Khong TY. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia. *Pathology*. 2012;44(1):24-28. Prepublished on 2011/12/17 as DOI 10.1097/PAT.0b013e32834d7bee.
 15. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):706-717. Prepublished on 2013/08/22 as DOI 10.1097/01.AOG.0000433981.36184.4e.
 16. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*. 2009;124(5):e19-25. Prepublished on 2009/08/13 as DOI 10.1016/j.thromres.2009.06.031.

17. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-220. Prepublished on 2010/02/05 as DOI 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x.
18. Consenso Latinoamericano 2008. Comité de Expertos en Trombofilia y Embarazo del Grupo CLAHT.; 2008.
19. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. Prepublished on 2012/02/15 as DOI 10.1378/chest.11-2300.
20. American Society for Reproductive Medicine. Patient's Fact Sheet. Recurrent Pregnancy Loss. . 2008.
21. Guideline Summary NGC-8798. The investigation of couples with first-trimester and second-trimester miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011.

2) Restricción del crecimiento fetal (RCF) y trombofilias.

Dres. Christians Rodríguez y Rosario Morán.

Introducción

Entendemos por restricción de crecimiento fetal (RCF), la incapacidad para lograr el máximo potencial de crecimiento fetal. El crecimiento fetal normal es aquel que resulta de una división y crecimiento celular sin interferencias y da como producto final un recién nacido de término, en el cual se ha expresado totalmente su máximo potencial genético¹.

Esta definición por sí misma trae dificultades dado que resulta poco factible conocer el máximo potencial genético fetal, ya que es muy difícil medir el máximo potencial intrínseco.

El crecimiento fetal normal se basa en la comparación de las medidas antropométricas del recién nacido problema, con los estándares obtenidos de neonatos que se consideran sanos para una población determinada resultado de un embarazo sin patologías¹.

A esto se suma que para diferentes regiones, países o sociedades científicas la definición de RCF es variable, no existiendo un criterio universal, lo cual genera amplias variaciones en su incidencia, desde un 5% hasta un 17% según los diferentes autores².

En Latinoamérica, y en nuestro país la definición más utilizada es la que con fines clínico prácticos, se aplica a todo feto que presenta un peso por debajo del estimado para su edad gestacional, y que de nacer en ese momento tendrá un peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional. Con esta definición, un 10% de los nacimientos serían RCF o pequeño para la edad gestacional (PEG), si bien es conocido que la verdadera morbilidad se asocia a percentiles inferiores a 3¹. Debemos tener presente que no todo PEG será una RCF y de la misma forma que no todo feto con un peso mayor al percentil 10 para la edad gestacional tendrá un crecimiento adecuado, de ahí la importancia de la certificación neonatológica del mismo^{1,2}.

En cuanto a su etiología se describen causas maternas, fetales, y ovulares. Dentro de las probables causas maternas se describen en la literatura las trombofilias, los estados hipertensivos del embarazo y otras vasculopatías^{2,3}.

Con respecto a trombofilias, no se especifica en muchos casos si se refiere a las trombofilias hereditarias (TH) o adquiridas (TA) y el nivel de evidencia de dicha asociación.

Se realizó una revisión de la literatura disponible en PubMed, Cochrane y SCIELO desde el año 2000 a mayo 2013 buscando evidencia sobre esta asociación por la importancia diagnóstica y terapéutica que esto conlleva.

Trombofilias Adquiridas y RCF.

Si analizamos los criterios diagnósticos clínicos y paraclínicos de trombofilia la RCF es una manifestación obstétrica vinculable clásicamente descrita. De todas formas la evidencia científica encontrada en cuanto a esta asociación es de un nivel 3, siempre y cuando incluya el antecedente de un embarazo afectado por un feto con RCF morfológicamente normal y que el parto ocurra antes de las 34 semanas de gestación^{4,5}. Se destaca que el tratamiento en un embarazo posterior en estas pacientes no ha demostrado mejores resultados⁵.

Se plantea la asociación entre múltiples manifestaciones obstétricas vinculables (MOV) a las trombofilias, como pre-E, desprendimiento de placenta normoinserta, óbito fetal. Un 5 a 10% de todos los embarazos con pre-E o insuficiencia placentaria se acompaña de RCF por lo cual su vinculación con las trombofilias es dificultosa. La pre-E y la RCF, son los responsables de un 75% de los nacimientos de pretérmino por indicación médica.

En un estudio de casos y controles se encontró que un 25% de los nacimientos que presentaron RCF en esa población determinada, tenía un Síndrome Antifosfolípídico del embarazo (SAFE). Sin embargo el n es bajo, y otros estudios no han mostrado asociación⁶.

Actualmente existen diversos estudios en curso valorando la relación entre el nacimiento de pretérmino, por síndrome de pre-E- RCF, y SAFE.

El otro punto en discusión es la fuerza de asociación entre las MOV y los diferentes anticuerpos antifosfolípídicos^{5,6}. Si bien los anticuerpos antifosfolípídicos podrían producir trombosis a nivel placentario, no sería el único mecanismo que puede llevar a insuficiencia placentaria⁶.

Trombofilias Hereditarias y RCF.

Existen varios estudios que relacionan la presencia de TH y el riesgo de presentar una restricción de crecimiento fetal (RCF), los mismos son de distinta calidad metodológica y ninguno fue específicamente diseñado para valorar dicha relación. Estos se encuentran dentro de estudios de cohorte o ensayos clínicos aleatorizados que a su vez valoran otras variables, por lo cual su comparación es inadecuada. Basándonos en lo antedicho se analizó la evidencia entre 2006 y 2013. La revisión sistemática publicada en la Health Technology Assessment del 2006⁷ en la cual se incluyeron 7 estudios con un n=4.487⁸⁻¹⁴ concluye que existe un mayor riesgo de RCF en una futura gesta en las mujeres **homocigotas para el factor V de Leiden (FVL)** (OR 15.20, IC 95%: 1,32 - 174,96) y para las **heterocigotas para la mutación del gen de la protrombina G20210A** (OR 2,91 IC 95%: 1,13 - 7,54). (Nivel 2)

Las trombofilias restantes estudiadas (FVL heterocigoto, MTHFR homocigoto, Déficit de Proteína C, Déficit de Proteína S, Hiperhomocisteinemia, Anticoagulante Lúpico y Anticardiolipinas), si bien no presentaron una asociación estadísticamente significativa, mostraron una tendencia de mayor riesgo de RCF.

Un meta-análisis de cinco estudios realizado por American College of Chest Physicians 2008 con un n=195 mujeres¹⁵, demostró una asociación significativa entre la positividad de anticuerpos anticardiolipina y RCF. Aunque hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de RCF en mujeres con TH, **no** fue encontrada una asociación estadísticamente significativa para: FVL homocigoto y heterocigoto, mutación en el gen de la protrombina G20210A heterocigoto, MTHFR homocigoto. (Nivel 1)

Un estudio caso-control anidado de un estudio de cohorte prospectivo publicado por NICHD en 2005¹⁶ con un n=4.885 mujeres embarazadas (134 con la mutación del FVL), concluye que la mutación del mismo no se asoció con un aumento de la pérdida del embarazo, pre-E, DPPNI o PEG. Recomienda la búsqueda de Anticuerpos Antifosfolipídicos (Grado 2C) en mujeres con: pre-E severa o recurrente, RCF, no haciendo referencia a la detección de TH en pacientes con antecedentes de RCF. (Nivel 3)

Martinelli y cols¹⁷ compararon 63 mujeres que tenían antecedentes de RCF y 93 mujeres que tuvieron hijos con embarazos sin complicaciones. La asociación entre RCF y TH se demostró en las mujeres que tenían RCF severa (RN con peso menor de 1.000 g), pero no en los casos de RCF moderados a leves entendiéndose por esto, RN con pesos entre 1.001 a 2.499g y 2.500g o mayores respectivamente. Entre las mujeres que tuvieron RCF, el 13% tenían FVL vs 2,2 % en sujetos de control (OR 6,9, IC 95 % 1,4-33,5), y el 12% tenían mutación en el gen de la protrombina G20210A, en comparación con el 2,2 % en los controles (OR 5.9, CI 95% 1.2- 29.4.). En un modelo de análisis de regresión, estas TH fueron independientemente asociados con RCF. (Nivel 3)

Un informe posterior del mismo grupo,¹¹ reporta que los recién nacidos de las madres con FVL o mutaciones del gen de la protrombina G20210A, 30 % pesaban menos de 1.000 g, 18,7 % pesaron entre 1.001 a 2.499 g, y sólo el 9,5 % pesó 2.500 gramos o más. En suma, el 27,6 % de los RN de las madres que tenían dichas mutaciones pesaron menos de 2.500 g , en comparación con el 13,9 % de madres que no las presentaban (OR 2,4 , IC 95%: 1.05 a 3.07) . (Nivel 3)

Recientemente, Infante - Rivard y colegas¹⁴ realizaron un estudio de la prevalencia de trombofilia en 493 madres de RN con RCF y 472 de control, sin diferencias significativas por lo cual no se plantea una asociación entre las TH y RCF (RN con peso menor p10). (Nivel 2)

Un metanálisis realizado por la Obstetrics & Gynecology 2009¹⁸ valorando TH (mutación del FVL, mutación del gen de la protrombina G20210A, MTHFR) y RCF, no encontró asociación entre ambos. (Nivel 1)

Por último las Guías Clínicas del American College³ publicadas en mayo de 2013 concluye que no hay asociación consistente entre RCF y mutaciones en FVL heterocigoto o mutaciones en el gen de la protrombina G20210A heterocigoto por lo cual no estaría indicado la realización de screening de TH en madres con antecedentes de RCF^{5,19}. (2B)

Conclusiones:

La evidencia disponible sobre la frecuencia y la magnitud de la asociación entre los anticuerpos AAF y resultados adversos en el segundo y tercer trimestre es débil, en ausencia de anticoagulante lúpico.

Se están realizando más estudios para establecer con firmeza la importancia y magnitud de la asociación entre los anticuerpos AAF y el parto prematuro causado por pre-E severa e insuficiencia placentaria.

Actualmente la evidencia sobre la indicación de screening de anticuerpos AAF, en gesta previa complicada por RCF, que produjo un nacimiento de pretérmino es débil (nivel 3).

La asociación entre el RCF y TH sigue siendo controvertida.

No se recomienda solicitar TH en pacientes que tienen como antecedente obstétrico la RCF. (3 B)

En caso de RCF severo , de no encontrar ninguna causa que la explique, podría solicitarse el FVLeiden y G20210A (4C).

REFERENCIAS

1. De Mucio B MG, Alemán A, Sosa C, Meinero L, Rubino M. Vigilancia del Crecimiento Fetal. Manual de Autoinstrucción. In: Salud. OPdISOMdl, ed; 2011. 2da Edición.
2. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741-757. Prepublished on 2013/09/07 as DOI.
3. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):706-717. Prepublished on 2013/08/22 as DOI 10.1097/01.AOG.0000433981.36184.4e.
4. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1514-1521. Prepublished on 2012/11/22 as DOI 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
5. Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):433-444. Prepublished on 2007/05/01 as DOI 10.1016/j.ajog.2006.11.041.
6. Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, Willis R, Branch DW. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(2):271-295, x. Prepublished on 2011/05/18 as DOI 10.1016/j.ogc.2011.02.016.
7. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006;10(11):1-110. Prepublished on 2006/04/06 as DOI.
8. 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(1):6-14. Prepublished on 2002/01/23 as DOI.
9. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4 Pt 1):555-559. Prepublished on 1995/10/01 as DOI.
10. Agorastos T, Karavida A, Lambropoulos A, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(4):267-273. Prepublished on 2003/02/08 as DOI 10.1080/jmf.12.4.267.273.
11. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica.* 2002;87(2):177-181. Prepublished on 2002/02/12 as DOI.
12. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica.* 2001;86(4):428-431. Prepublished on 2001/04/28 as DOI.
13. Kupferminc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG.* 2002;109(12):1373-1376. Prepublished on 2002/12/31 as DOI.
14. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.*

2002;347(1):19-25. Prepublished on 2002/07/05 as DOI 10.1056/NEJM200207043470105.

15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. Prepublished on 2012/02/15 as DOI 10.1378/chest.11-2300.

16. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517-524. Prepublished on 2005/09/02 as DOI 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.

17. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33(3):443-456, ix. Prepublished on 2006/09/12 as DOI 10.1016/j.ogc.2006.05.010.

18. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1206-1216. Prepublished on 2009/05/23 as DOI 10.1097/AOG.0b013e3181a6e96a.

19. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5-13. Prepublished on 2009/12/23 as DOI 10.1097/AOG.0b013e3181c68907.

3) Enfermedad Tromboembólica Venosa en el Embarazo

Dra. Carolina Oliver

Epidemiología: la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) es la causa más frecuente de muerte materna en el mundo desarrollado (1,2-4,7 por cada 100.000 embarazos), mientras que en el subdesarrollado, la hemorragia prevalece como la causa más importante¹. El riesgo de trombosis tanto arteriales como venosas está aumentado en el embarazo, correspondiendo al 20 y 80 % respectivamente. Durante el embarazo hay un aumento de riesgo de ETEV de 7-10 veces con respecto a personas de igual edad y durante el postparto 15-35 veces más hasta la 3ª semana, normalizándose a la 6ª semana postparto. El 80 % de las ETEV son Trombosis Venosas Profundas (TVP) y el 20 % Tromboembolismos Pulmonares (TEP) de los cuales el 50 % ocurren durante el embarazo y el resto en el postparto. Durante el embarazo las TVP son más frecuentemente proximales, masivas y en el miembro inferior izquierdo. La trombosis de las venas pélvicas son el 10 a 12 % del total de TVP en el embarazo y la trombosis en extremidades superiores son el 2 %. Es más frecuente la TVP en miembros superiores en las pacientes con reproducción asistida²

Al estado de hipercoagulabilidad propio del embarazo se pueden sumar otros factores de riesgo: el factor más importante es tener un antecedente de trombosis previa, el riesgo de recurrencia es 2,4-12,2 % sin tratamiento y con profilaxis 0-2,4 %. Otros factores implicados son antecedentes familiares de trombosis, enfermedades como LES, anemia drepanocítica, obesidad y tromboflebitis superficial^{3,4,5,6}. El estudio nórdico publicado por Jacobsen evaluó el riesgo individual de cada factor de riesgo. (Ver Tabla 1)

TABLA 1. Factores de riesgo de ETEV en el embarazo³

FACTOR DE RIESGO	OR (intervalo de confianza 95 %)
ETEV POST PARTO	
Cesárea no emergencia	1,3 (0,7-2,2)
Infección post parto	
• Post parto vaginal	20,2 (6,4-63,5)
• Post cesárea	6,2 (2,4-16,2)
Inmovilización	
• IMC < 25	10,8 (4-28,8)
• IMC ≥ 25	40,1 (8-201,5)
Hemorragia post parto > 1000 cc	4,1 (2,3-7,3)
Hemorragia post parto con cirugía	12 (3,9-36,9)
RCF	3,8 (1,4-10,2)
Pre-E	3,1 (1,8-5,3)
Cesárea de emergencia	2,7 (1,8-4,1)
IMC > 25	2,4 (1,7-3,3)
Fumadora > 10 cigarrillos/día	3,4 (2-5,5)
ETEV PRE PARTO	
Inmovilización	
• IMC < 25	7,7 (3,2-19)
• IMC ≥ 25	62,3 (11,5-337)
Ganancia de peso < 7 kg	1,7 (1,1-2,6)
IMC > 25	1,8 (1,3-2,4)
Fumadora > 10 cigarrillos/día	2,1 (1,3-3,4)
Embarazo gemelar	2,6 (1,1-6,2)
Reproducción asistida	4,3 (2-9,4)

El segundo factor más importante son las trombofilias. Se plantea que cerca del 50 % de las pacientes que tienen una ETEV durante el embarazo portan una TH o TA. Ver Tabla 2^{2,7,8,9}.

TABLA 2. Riesgo de ETEV durante un embarazo según tipo de trombofilia e incidencia global^{2,8}.

TROMBOFILIA	ODDS RATIOS	(IC 95 %)	PREVALENCIA
Factor V L Homocigota	34,4	9,86-120,05	0,2-0,5 %
Factor V L Heterocigota	8,32	5,44-12,7	2-7 %
G20210A Homocigoto	26,36	1,24-559,29	Raro
G20210A Heterocigoto	6,8	2,46-18,77	2 %
Déficit Proteína C	4,76	2,15-10,57	0,2-0,3 %
Déficit Proteína S	2,19	1,48-6	< 0,1 %
Déficit Antitrombina	4,76	2,15-10,57	< 0,1 %
MTHFR C677T Homocigoto	0,74	0,22-2,48	
αAF	15,8	10,9-22,8	

Las mujeres con mayor riesgo son las portadoras de factor V Leiden y G20210A homocigota, dobles heterocigotas (4,6 por cada 100 embarazos), el déficit de Antitrombina (1 por cada 42) y el SAF⁷.

Diagnóstico de TVP y TEP: Es muy importante tener un alto nivel de sospecha dado que hay ciertos cambios fisiológicos del embarazo que remedan síntomas de ETEV como edema de miembros inferiores, taquicardia, disnea. A su vez, dado que las TVP pueden ser ilíacas, los síntomas pueden ser atípicos como dolor aislado a nivel de ingle, glúteo, flanco o abdomen. A esto se suma que no hay pautas de diagnóstico clínico validadas ya que las estrategias diagnósticas utilizadas en los pacientes fuera del embarazo no se han probado extensamente durante el mismo. Hay que tener en cuenta que el 30 % de TEP asocian TVP silente y el 40 % de TVP sintomáticas tienen TEP silente. Por todo esto, es importante valorar con que parámetros establecer la sospecha clínica. Un estudio prospectivo donde se estudiaron 194 embarazadas con sospecha clínica de TVP definió la regla LEft en donde se valoran estas 3 características: edema en pierna izquierda, ≥ 2 cm diferencia en la circunferencia de pantorrilla y presentación en el 1º trimestre. En los pacientes sin estos 3 factores el VPN para TVP durante el embarazo es 100 % (95,8 %-100 %) ¹⁰. Gasometría: baja sensibilidad (S) y especificidad (E).

D-Dímeros ascienden en el embarazo normal. Un DD negativo en el 1º y 2º trimestre del embarazo tiene un VPN de 100 %. La sensibilidad si es positivo es del 100 % y la especificidad del 60 % ^{1,11,12}.

Ecodoppler venoso de MMII: es el primer estudio a realizar ante sospecha de TVP o TEP. Es un método no invasivo con una S de 97 % y E de 94 % para el diagnóstico de TVP sintomática proximal en la población general. Es menos sensible en TVP infrapatelares. Es menos útil en predecir una TVP ilíaca, por lo que a este nivel se prefiere la Venografía por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) ya que no genera exposición a radiación y no es perjudicial para el feto con alta S y E. Un estudio de Chan propone que una ecografía el día 0, 3 y 7 tienen un VPN del 99,5 % para TVP ^{9,13}.

El estudio de un TEP, en caso de no hallar alteraciones en los estudios anteriores puede continuar con una RxTx. Ésta sirve para guiar los estudios posteriores y para descartar diferenciales⁸. La preocupación en esta etapa es que estudio provee de menor radiación para el feto y la madre. Lo máximo permitido por la National Commission on Radiation Protection es 5 cGy dado que niveles superiores duplican el riesgo del niño de padecer cáncer y de trastornos oculares¹⁴. El centellograma de ventilación-perfusión (V/Q) libera mayor radiación al feto que la AngioTAC (0,58 cGy versus 0,066 cGy), el uso del centellograma solamente de perfusión reduce la exposición (0,012 cGy). Existen diferentes algoritmos de estudio ante la sospecha de TEP, si bien en no embarazadas la AngioTAC es más atractiva que el V/Q dado su mayor especificidad, (90 % versus 10 %), su poder de demostrar otras patologías y la mayor disponibilidad, no ha sido validada en pacientes embarazadas. Por esto algunos autores proponen utilizar el centellograma de perfusión inicialmente y si es anormal usar el de ventilación, si es de alta probabilidad se confirma TEP y si no es diagnóstico se realiza una angioTAC^{1,2,8}. Otros proponen utilizar la angioTAC

si hay alteraciones en una RxTx o indistintamente. Arteriografía: casos graves (excepcional). Ver Tabla 3 donde se propone un algoritmo diagnóstico.

Es de destacar que no hay ningún estudio radiológico de los habitualmente realizados que esté absolutamente contraindicado en el embarazo.

TABLA 3. Algoritmo Diagnóstico de Enfermedad Tromboembólica Venosa.

Situación clínica	D-dímeros	Eco Doppler venoso MMII	Venografía por RMN	Centello pulmonar I/P	Angio TC	RxTx
Baja sospecha de TVP	Opcional, alto VPN.	Si negativo: repetir al 3° y al 7° día				
Alta sospecha de TVP	No	Si	Si Eco Doppler negativo (TVP ilíaca).			
Baja sospecha de TEP	Opcional alto VPN	Si 1° estudio en sospecha de TEP Si positivo no se requieren más estudios e inicia anticoagulación				Opcional.
Alta sospecha de TEP	No	Si 1° estudio en sospecha de TEP Si positivo no se requieren más estudios e inicia anticoagulación		Si está disponible podría ser de elección o si Rx Tx es normal.	Si centello dudoso o Rx Tx anormal.	Si. Puede definir si AngioTC o centello

Tratamiento: hay pocos estudios controlados sobre el uso de anticoagulantes en embarazo y las recomendaciones se basan en series de casos y en estudios en no embarazadas. El tratamiento se basa en el uso de **heparina** tanto no fraccionada (HNF) como de bajo peso molecular (HBPM) ya que no cruzan la placenta y son seguras en la lactancia. La **warfarina** está contraindicada durante el período de organogénesis porque puede producir escoliosis, extremidades cortas, falanges cortas e hipoplasia del tercio medio facial. La warfarina es segura durante la lactancia. Las HBPM se prefieren actualmente dado el bajo riesgo de sangrado, no necesidad de monitoreo, bajo riesgo de (trombocitopenia inducida por heparina) HIT y de osteoporosis. Son categoría 1B para las guías CHEST. La experiencia clínica ha mostrado que el monitoreo y ajuste de dosis con factor Anti-Xa no es necesario en todos los casos y sólo en aquellas pacientes con obesidad extrema y con alteraciones de la función renal. Estudios limitados in vivo han demostrado que el **fondaparinaux** puede atravesar la placenta, por lo que la FDA lo coloca como categoría B y sólo se recomienda en caso de HIT o alergia (2C CHEST). El **dabigatran y rivaroxaban** no están aprobados en el embarazo (1C CHEST). Los **filtros cava** solamente se utilizan en caso de que la anticoagulación esté contraindicada y en algunos casos de TEP recurrentes. Los **trombolíticos** se deberían evitar en el puerperio. Podría utilizarse en caso de TEP masivo y con riesgo vital en casos seleccionados. Sería de elección el activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA). La dosis de heparina debe ajustarse al peso de la paciente al inicio del embarazo. En caso de ETEV agudo durante el embarazo se recomienda el uso de dosis ajustadas de HBPM sobre el uso de HNF o warfarina (1B, 1A CHEST). La duración depende del momento del embarazo en que ocurrió la trombosis. Debe permanecer por lo menos por 6 semanas post parto y por un total de por lo menos 3 meses (2C CHEST). Existen controversias con respecto a la frecuencia de administración: 1 vs 2 dosis/día siendo más beneficiosa la administración de 2 veces por día dado la vida media menor en el embarazo. Otra es que dosis utilizar, algunas guías plantean usar dosis plenas por 3-4 semanas y luego disminuir al 75 % de la dosis, si bien no hay consenso. Ver Tabla 4. Debe suspenderse la HBPM o HNF 24 hs previo a trabajo de parto, cesárea o anestesia neuroaxial y 6 hs en caso de HNF i/v con control de apTT. Reiniciar anticoagulación al menos 24 hs post parto o cesárea^{15,16,17,18,19,20,21}

TABLA 4. Dosis de Heparina.

Dosis profilácticas de HBPM	Enoxaparina: 40 mg s/c día Nadroparina: 0,4 cc s/c día
Dosis profilácticas de HNF	5000 UI s/c cada 12 horas
Dosis intermedias de HBPM	40 mg s/c cada 12 hs
Dosis intermedias de HNF	7500-10.000 UI s/c cada 12 hs
Dosis ajustadas de HBPM	1 mg/kg s/c cada 12 hs
Dosis ajustadas de HNF	Cada 12 horas ajustada al aPTT (2 veces el control)
Anticoagulación post parto	Warfarina v/o ajustada a INR 2-3, por 6 semanas

BIBLIOGRAFIA:

1. Rodger M. Evidence Base for the Management of Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Hematology* 2010;173-180.
2. James A. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology* 2009;277-285.
3. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:905-912.
4. Brenner B. Thrombosis Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research* (2004) 114, 409-414.
5. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2010;24339-352.
6. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003;29(2);125-130.
7. Battinelli E, Bauer F. Thrombophilias in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011;25:323-333.
8. Marik P, Plante L. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-2033.
9. Robertson L, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systemic review. *BJH* 2006; 132: 171-196.
10. Chan W, Lee A, Spencer F, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med* 2009;151:85-92.
11. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*. 2007; 147(3): 165-70.
12. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next "level" in the diagnosis of DVT. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):1004-11.
13. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(2): 191-7.
14. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates J. Risk to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolism disease. *Thromb Haemost* 1989; 61: 189-196.
15. Bates S, Greer I, Middeldorp S, Veenstra D, Prabulos A, Vandvik P. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e691S-e736S.
16. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009; 101: 428-438.
17. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy. Consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 457.e1-457.e21.
18. Fogerty A, Connors J. Treating Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011;25:379-391.
19. Greer IA, et al. HBPM for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systemic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-407.
20. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and

Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008; 29(18): 2276-315.

21. Trombofilia y Embarazo. Pautas de Diagnóstico y Tratamiento. Archivos de Medicina Interna 2011;XXXIII(Supl.2):S01-S20.

3) PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD TROMBOLICA VENOSA Y GESTACION

Dra. Sofía Grille

Introducción

El embarazo y puerperio son factores de riesgo conocidos para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, eventos conocidos como enfermedad tromboembólica venosa (EDEV)¹. Este hecho se relaciona en parte con el incremento de la resistencia de actividad de la proteína C sobre todo en el segundo y tercer trimestre, incremento de los factores de la coagulación I, II, VII, VIII y X e incremento de la actividad de inhibidores de la fibrinólisis como PAI-1 y PAI-2^{2,3}. La necesidad de trombopprofilaxis debe ser evaluada en cada mujer embarazada y en el puerperio. La trombopprofilaxis puede ser farmacológica o mecánica. La farmacológica se puede realizar con heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). De disponer de HBPM nosotros las preferimos dado su perfil de seguridad y facilidad en la utilización.

El riesgo de EDEV en el embarazo y puerperio se ve incrementado en aquellas mujeres que asocian otros factores de riesgo de EDEV.

En la *tabla 1* se muestran algunos de los más importantes.

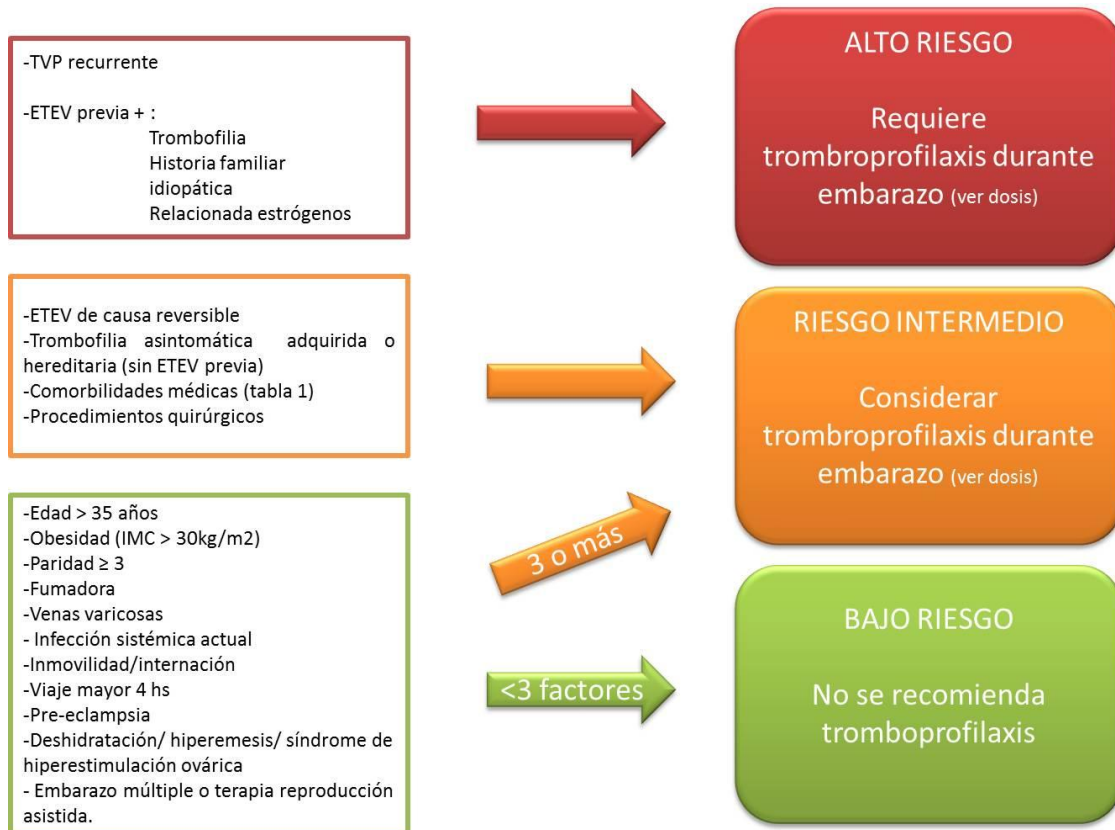
Tabla 1. Factores de riesgo de EDEV en embarazo y puerperio		
	Factores de Riesgo	OR
Pre-existent	EDEV previa	24.8 ⁴
	Trombofilia Hereditaria:	
	Deficiencia antitrombina	4.7 ⁵
	Deficiencia de proteína C	4.8 ⁵
	Deficiencia de proteína S	3.2 ⁵
	Factor V Leiden (heterocigoto/homocigoto)	8.3/34.4 ⁵
	Protrombina G20210A (heterocigoto/homocigoto)	6.8/26.4 ⁵
	Trombofilia adquirida (síndrome)	Variable

	antifosfolipídico): Persistencia anticoagulante lúpico Persistencia de títulos moderados o severos de anticuerpos anticardiolipina /anti B2glicoproteína 1	
	Comorbilidades médicas: enfermedad cardíaca o pulmonar, LES, enfermedades inflamatorias, síndrome nefrótico, anemia falciforme, adicto a drogas intravenosas.	Variable
	Edad > 35 años	1.4 ⁶
	Obesidad. IMC > 30 previo a embarazo o al inicio embarazo	1.7 ⁶
	Paridad ≥ 3	2.4 ⁴
	Fumadoras	2.7 ⁴
	Venas varicosas sintomáticas o por encima de rodilla o asociado a edema cambios cutáneos o flebitis	2.4 ⁷
	Paraplejia	
Obstétricas	Embarazo múltiple o terapia de reproducción asistida	4.2/4.3 ⁸
	Pre-eclampsia	2.9 ⁴
	Cesárea o hemorragia postparto mayor a 1lt o que requirió transfusión	2 - 4.1 ⁴
Nuevos/transitorios/ potencialmente reversibles	Procedimientos quirúrgicos en embarazo o puerperio (ERCP, apendicectomía, ligadura tubaria, etc)	Variable
	Hiperemesis/deshidratación	2.5 ⁸
	Síndrome de hiperestimulación ovárica	
	Ingreso hospitalario o inmovilidad ≥ 3 días	7.7 ⁸
	Infección sistémica que requiere antibióticos o ingreso hospitalario	Variable
	Viaje mayor a 4hs.	Variable

Recomendaciones

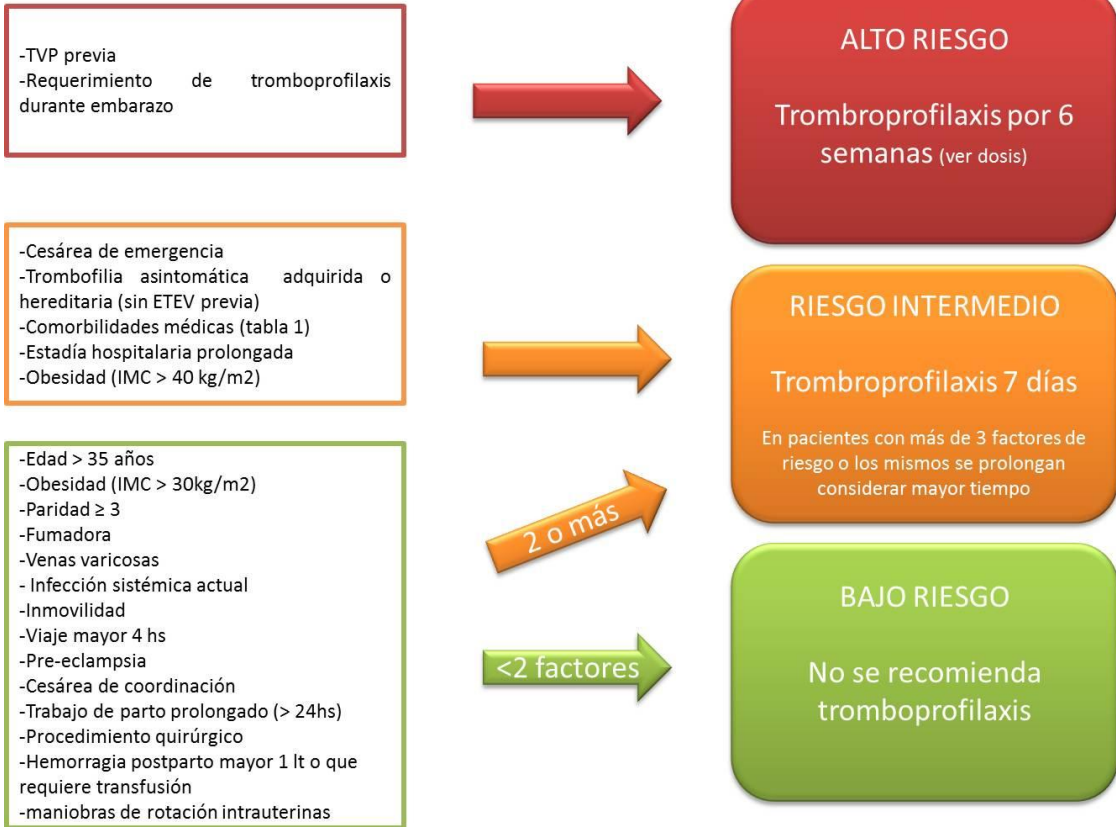
Se ha revisado la bibliografía y las guías de tratamiento de la CHEST^{1,9}, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹⁰ y American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹¹.

Figura 1. Recomendación durante embarazo



*Adaptado de Royal College of Obstetrician and Gynaecologists Guidelines

Figura 2. Recomendación en puerperio



*Adaptado de Royal College of Obstetrician and Gynaecologists Guidelines

Figura 3. Recomendación de dosis y duración de tromboprofilaxis según riesgo.



*Adaptado de Royal College of Obstetrician and Gynaecologists Guidelines

TABLA 2. DOSIS SUGERIDAS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR		
PESO (KG)	ENOXAPARINA	NADROPARINA (FRAXIPARINA)
< 50	20 mg/día	0.3 ml/día (2.850 UI anti Xa)
50-90	40 mg/día	0.4 ml/día (3800 UI anti Xa)
91-130	60 mg/día	0.6 ml/día (5700 UI anti Xa)
131-170	80 mg/día	0.8 ml/día (7600 UI anti Xa)
DOSIS INTERMEDIA	40 mg c/12hs	0.4 ml (3800 UI anti Xa) c/12hs

Nota: Frente a Anestesia neuroaxial: suspender HBPM 12 hs previas a la anestesia (si paciente venía recibiendo HBPM a dosis intermedias 24 hs) y retomar 12 hs luego de extraído el catéter.

BIBLIOGRAFIA

1. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-86S.
2. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997;177:162-9.
3. Tolia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *The New England journal of medicine* 1996;335:108-14.
4. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006;194:1311-5.
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology* 2006;132:171-96.
6. Krafft A. The problem of risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 2007;98:1155-6.
7. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001;184:104-10.
8. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2008;6:905-12.
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-736S.

10. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). In; 2009.
11. Thromboembolism in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). . 2011].

4) Hiperhomocisteinemia y Embarazo

Dra. Victoria Irigóin

La homocisteína es un aminoácido intermediario formado por la conversión de metionina a cisteína, esencial para el normal desarrollo celular y tisular.

La metabolización de la homocisteína requiere como cofactores enzimáticos la vitamina B6 y B12.

La elevación en los niveles plasmáticos de homocisteína son en general secundarios a deficiencias nutricionales que determinan niveles inapropiadamente bajos de cofactores (vit B6 y B12) o de ácido fólico, o defectos genéticos en las enzimas responsables de su metabolismo.

Dentro de los defectos genéticos el más frecuente es la presencia de la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual posee actividad enzimática reducida. El gen que codifica esta variante contiene una sustitución de cisteína por timidina a nivel del nucleótido 677, motivo por el cual se conoce esta mutación como C677T.

Esta mutación, en su forma homocigota, es frecuente, presentándose en aproximadamente 5-14% de la población general.

La homocigocidad de la variante termolábil de la MTHFR es una causa relativamente común de niveles moderadamente elevados de homocisteína plasmática en la población general, frecuentemente asociada a bajos niveles de ácido fólico. La variante termolábil de la MTHFR asociada a la presencia de hiperhomocisteinemia (pero no sin esta alteración) se ha asociado también a complicaciones obstétricas tales como preeclampsia severa, DPPNI, RCF en vinculación con trombosis de las arterias espiraladas o intervellosas e inadecuada perfusión placentaria.¹

La hiperhomocisteinemia (HHC) constituye un factor de riesgo independiente para enfermedades vasculares ateroscleróticas así como para trombosis venosa y arterial, dadas sus propiedades aterogénicas y protrombóticas.

Los mecanismos más destacados de lesión vascular mediados por la hiperhomocisteinemia incluyen engrosamiento intimal, disrupción de la lámina elástica, hipertrofia del músculo liso, acumulación plaquetaria y formación de trombos plaquetarios oclusivos.²

Varios son los estudios que han intentado demostrar el rol del déficit de ácido fólico y la hiperhomocisteinemia en el desarrollo de complicaciones obstétricas, existiendo estudios

realizados fundamentalmente en Pérdida Recurrente de Embarazo y Preeclampsia.

Hiperhomocisteinemia y Pérdida Recurrente de Embarazo (PRE)

Varios estudios de casos y controles demuestran asociación entre niveles elevados de homocisteína y PRE proponiendo por tanto que la hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo independiente para esta complicación.³⁻⁵

Se desconoce el mecanismo por el cual la hiperhomocisteinemia podría ser un factor de riesgo para PRE, citándose defectos neurológicos fetales o eventos tromboticos placentarios.

Existe en la literatura referencia a la asociación entre niveles elevados de homocisteína y defectos en la vascularización coriónica vellosa en mujeres con PRE pudiendo este hallazgo responder quizás a la interrogante acerca del mecanismo de asociación entre esta entidad y la hiperhomocisteinemia.⁶

Se menciona en algunos de estos trabajos, que los niveles más elevados de homocisteína se observan en mujeres portadoras de la mutación C677T de la MTHFR que asocian además niveles descendidos de ácido fólico.^{3,4}

Con respecto al punto de corte para definir hiperhomocisteinemia no existe consenso, si bien la mayoría de estudios proponen niveles de homocisteína en ayunas > 18mmol/l como factor de riesgo para aborto precoz.^{3,4}

En estudios realizados a nivel nacional se ha demostrado una tendencia a mayores niveles plasmáticos de homocisteína en mujeres con PRE, sin alcanzar significación estadística, no habiéndose realizado determinación post carga de metionina, lo cual podría aumentar el rendimiento diagnóstico en 30%⁷, destacándose que esta prueba se encuentra contraindicada durante el embarazo.

Dada la asociación de PRE con niveles descendidos de ácido fólico tanto en forma individual como en relación a la presencia de hiperhomocisteinemia existen reportes del efecto benéfico de la suplementación con ácido fólico en pacientes con este antecedente.⁴

Hiperhomocisteinemia y preeclampsia:

Dado que la preeclampsia se considera una vasculopatía placentaria, con alteraciones vasculares similares a las presentes en otras enfermedades vasculares arteriales, ha sido objeto de numerosos trabajos intentar determinar su asociación con la presencia de niveles elevados de homocisteína materna, encontrándose asociación estadísticamente significativa entre hiperhomocisteinemia y preeclampsia en numerosos trabajos.⁸⁻¹⁰

Se plantea incluso que la homocisteína podría utilizarse como biomarcador predictor de preeclampsia en forma temprana.¹¹

Se propone además, que la asociación entre hiperhomocisteinemia y niveles descendidos de ácido fólico constituyen una situación que conlleva un riesgo aún mayor en el desarrollo de

preeclampsia, que cada una de estas alteraciones individuales¹² lo que abre la posibilidad de mejorar esta situación mediante la suplementación preconcepcional con ácido fólico.

A este respecto, existen resultados controvertidos sobre el efecto beneficioso de esta intervención en la reducción de riesgo de preeclampsia y otras complicaciones obstétricas en mujeres portadoras de las alteraciones antes mencionadas.¹³

Conclusiones:

La hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo conocido para enfermedades vasculares ateroscleróticas así como para enfermedad tromboembólica venosa y arterial. Sin embargo su asociación con complicaciones obstétricas es aún fuente de debate. Si bien numerosos estudios establecen asociación entre hiperhomocisteinemia y malos resultados obstétricos, fundamentalmente PRE y pre-E, la evidencia surge de estudios de casos y controles, lo cual determina una limitación a la hora de demostrar causalidad entre las asociaciones observadas.

Estudios prospectivos, donde pudiera medirse este biomarcador en etapa preconcepcional podría resolver esta cuestión.

Tampoco existe consenso con respecto al momento de la determinación de este marcador ni al punto de corte para definir hiperhomocisteinemia.

Por lo antes expuesto y si bien la hiperhomocisteinemia parece constituir un factor de riesgo para el desarrollo de PRE y pre-E, no existe aún evidencia clínica de calidad que permita realizar conclusiones ni recomendar su estudio sistemático previo o durante el embarazo en mujeres con antecedentes u otros factores de riesgo para PRE o pre-E.

Recomendación 4C

BIBLIOGRAFIA

1. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340(1):9-13.
2. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood.* 2003;101(7):2483-2488.
3. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1993;60(5):820-825.
4. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):519-524.
5. D'Uva M, Di Micco P, Strina I, et al. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thromb J.* 2007;5:10.
6. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2000;15(4):954-960.

7. Otero AM PFR, Pons E, Lens D, De Lisa E, Dellepiane M, Storch E, Attarian D, Ferrari A, Silvia Pierri S, Motta N. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Med Uruguay* 2004;20:106-113.
8. Kim MW, Hong SC, Choi JS, et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(6):520-524.
9. Demir B, Demir S, Pasa S, et al. The role of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(6):525-528.
10. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(3):641-646.
11. Masoura S, Kalogiannidis IA, Gitas G, et al. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(7):609-616.
12. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG*. 2012;119(6):739-751.
13. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(5):e1000061.

5) Trombofilias Hereditarias y Anticoncepción

Dras. Virginia Bove y Matilde Boada

El incremento en el riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) vinculado al uso de Anti-Conceptivos Hormonales (ACH) fue descrito por primera vez en 1961(1), siendo luego confirmado en múltiples estudios posteriores. Los anticonceptivos orales combinados disponibles en la actualidad se asocian a un riesgo 5 veces mayor de desarrollar ETEV(2). Este riesgo varía de acuerdo al ACH utilizado, incrementándose además en otros estados protrombóticos como son las Trombofilias Hereditarias (TH).

Dentro de las TH, se reconocen como las más frecuentes, la mutación del Factor V Leiden responsable de aproximadamente 20 a 60% de los casos y la mutación de la Protrombina G20210A a la cual se atribuye un 6 a 8% de los casos. Conjuntamente estas dos afecciones representan un 60% de todas las TH(3). El déficit de la proteína S, C y Antitrombina constituyen el 10% de las TH(3).

Dentro de las TH se reconoce que los déficit de Proteína S, C, y Antitrombina se asocian con el riesgo más elevado de ETEV habiéndose reportado un riesgo alrededor de 8 veces superior respecto a la población general(4). Estas tres TH se consideran por tanto de alto riesgo trombótico. Las mutaciones del FV Leiden y la Protrombina G20210 A se han asociado a un riesgo moderado de ETEV. Dentro de este grupo se reconoce que el riesgo es mayor en los pacientes con mutación homocigota para uno de estos defectos o dobles heterocigotos, respecto a los heterocigotos simples(5).

Métodos Anticonceptivos:

Los métodos anticonceptivos disponibles se dividen en dos grandes grupos: los no hormonales y los hormonales. Dentro de los primeros se ubican los métodos de barrera (preservativo masculino/femenino, diafragma), el Dispositivo Intrauterino (DIU), métodos quirúrgicos (ligadura tubaria, vasectomía), esponjas, espermicidas, y los métodos naturales. Dentro de los segundos, a los cuales nos vamos a referir en mayor profundidad, se pueden encontrar los combinados y los no combinados.

Los Anticonceptivos Hormonales Combinados son:

- Anticonceptivos Orales (ACO) (segunda, tercera y cuarta generación, antiandrógenos)
- Anillo vaginal
- Parche transdérmico

Dentro de los ACO se reconocen 4 generaciones:

- Antiandrógenos (acetato de ciproterona / acetato de clomadinona/ dienogest)
- 2da generación (levonogestrel/ noretisterona)
- 3ra generación (desogestrel/ gestodeno)
- 4ta generación (drospiridona).
- nuevos ACO con estradiol valerato + dienogest (Qlaira®)

Los anticonceptivos Hormonales no combinados son:

- Minipíldora
- Dispositivo Intrauterino Liberador de Hormonas (Mirena®)
- Implante subdérmico (levonogestrel, etonogestrel), (Implanon®)*
- Anticonceptivo oral de emergencia
- Inyectable

** Recientemente aprobado por el MSP para su uso en Uruguay.*

Eficacia de los diferentes métodos:

Nos vamos a referir a la eficacia de los diferentes métodos anticonceptivos en función del porcentaje de embarazos no deseados durante el primer año de su uso en condiciones ideales de acuerdo a las recomendaciones de la OMS 2009(6). Ver tabla 2.

Anticonceptivos Hormonales y Hemostasis:

Los efectos del etinilestradiol y los progestágenos sobre la hemostasis son totalmente diferentes (Tabla 1).

El etinilestradiol actúa como un activador de la hemostasis a consecuencia de un aumento de sustancias procoagulantes y disminución de los anticoagulantes naturales, especialmente la proteína S (7).

Los progestágenos, en contraste, aumentan los niveles de proteína S y potencia el sistema fibrinolítico(7). Esto explica el hecho de que los anticonceptivos no combinados compuestos de progestágenos no determinan una activación de la coagulación.

Sin embargo, en las formulaciones combinadas que contienen etinilestradiol y un progestágeno, el progestágeno utilizado incide en riesgo trombótico siendo el de menor riesgo la combinación con levonogestrel(2,7).

El DIU liberador de levonogestrel demostró no aumentar la resistencia a la proteína C activada evidenciándose además una reducción de la misma(8). Esto apoya que este dispositivo no incrementaría el riesgo trombótico.

El uso implante subdérmico liberador de etonogestrel no se asocia con un estado protrombótico valorado por medio del estudio de variables hemostáticas, evidenciándose además una hipoactivación de la cascada de la coagulación(9,10).

Anticonceptivos Hormonales y Riesgo Trombótico:

Como mencionamos anteriormente el riesgo de ETEV en pacientes que consumen ACO es alrededor de 5 veces superior que en la población general. Lo cual además se ve influenciado por el tipo de ACO en cuestión.

a) Anticonceptivos Hormonales Combinados

En cuanto al riesgo trombótico, los ACO se pueden dividir según el progestágeno asociado en (2)(7):

- Alto Riesgo: AC Antiandrógenos de 3ra generación con desogestrel.
- Intermedio riesgo: AC 3ra generación (excepto los que contienen desogestrel) y 4ta generación.
- Bajo Riesgo: AC 2da generación.
- Riesgo desconocido: nuevos AC (Qlaira®)

El riesgo trombótico también se asocia a la dosis de estrógenos (etinilestradiol), siendo menor con dosis de 20-30 µg respecto a las dosis de 50 µg(2).

Además de las formulaciones orales de anticonceptivos combinados existen formas de administración transdérmica e intravaginal. Ambos han demostrado incremento del riesgo trombótico de 8 y 7 veces respectivamente respecto a las no usuarias de métodos hormonales(11,12).

Respecto al parche transdérmico compuesto por etinilestradiol y norgestimato, si bien hay estudios iniciales que no mostraron incremento en el riesgo de ETEV respecto al uso de ACO (13), estudios posteriores evidenciaron un incremento de dos veces el riesgo trombótico(14,15).

El anillo vaginal liberador de etinilestradiol y etonogestrel se asoció con un riesgo incrementado de ETEV respecto a no usuarias de métodos hormonales sin que exista evidencia suficiente de su comparación con ACO (15).

b) Anticonceptivos Hormonales no Combinados

La Minipíldora o anticonceptivo oral que solo contiene progestágeno usualmente indicada en las mujeres en lactancia en donde los ACO están contraindicados dado que los estrógenos alteran la producción de leche materna pueden estar compuestas por levonogestrel 30 µg, desogestrel 75 µg, o norestriona 350 µg.

La evidencia actual no muestra un incremento del riesgo trombótico en las usuarias respecto a las no usuarias.

El DIU liberador de levonogestrel no se asocia a un incremento de ETEV respecto a las usuarias de DIU de cobre y preservativo(5).

En cuanto al uso de implantes subdérmicos liberadores de progestágenos si bien, como mencionamos anteriormente, los estudios funcionales de la coagulación no demuestran un incremento de la actividad protrombótica, aún no hay suficiente evidencia clínica en cuanto al riesgo de ETEV(15).

Anticonceptivos Hormonales y Trombofilias Hereditarias:

El riesgo absoluto de ETEV en mujeres con TH, se ve incrementado con el consumo de ACH.

En lo que respecta a las TH de alto riesgo trombótico (déficit de proteína S, C y AT), se ha demostrado que este riesgo se incrementa durante el uso activo de ACO; si bien no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de ETEV a lo largo de la vida en aquellas que alguna vez consumieron vs las que nunca consumieron ACO (16), si bien se evidenció que los eventos trombóticos ocurren a edades más tempranas en aquellas pacientes que consumen ACO (16).

En las TH de riesgo trombótico moderado (FV Leiden, Protrombina G20210 A), el uso de ACO se asoció a un incremento moderado del riesgo de ETEV siendo este mayor en los dobles heterocigotos y homocigotos(5). En estas pacientes el uso de DIU liberador de hormonas no se asoció a un incremento del riesgo de ETEV(5).

Tanto en las TH de moderado, como en las de alto riesgo trombótico el riesgo absoluto de ETEV se ve incrementado de forma significativa en el embarazo y puerperio, siendo este mayor que el riesgo asociado al uso de ACO (5,16). Esto hace que en el momento de la elección de un método anticonceptivo sea importante valorar la relación entre la eficacia del mismo y el riesgo trombótico.

Screening de Trombofilias Hereditarias previo a indicación de ACO:

Si bien como hemos comentado las pacientes con TH presentan un riesgo mayor de ETEV durante el uso de ACO. La baja incidencia de estos defectos en la población general lleva a que el *screening* sistemático de TH previo a la indicación de ACO no sea recomendado.

La relación costo beneficio del *screening* universal, en pacientes sin historia de ETEV, de TH previo a la indicación de anticonceptivos hormonales, no apoya su realización y jerarquiza la importancia de la historia familiar (7,17-19).

Recomendaciones:

Según las recomendaciones de la OMS 2009 respecto al uso de medidas anticonceptivas, los ACO así como los Anticonceptivos inyectables combinados, el parche transdérmico y el anillo vaginal, están contraindicados en pacientes con TH incluyendo tanto las de alto riesgo como las de moderado riesgo(6).

Las mismas recomendaciones contraindican estos métodos en pacientes con historia de ETEV o ETEV actual, más allá de que no presenten una TH demostrada(6).

En base a la evidencia actual previamente analizada, las recomendaciones de la presente publicación son:

- El estudio de TH previo al inicio de ACH combinados en pacientes con antecedentes personales o familiares (1er grado < 50 años) de ETEV. *Nivel de evidencia 1A.*
- Contraindicación formal de todos los Anticonceptivos Hormonales Combinados en pacientes portadoras de TH alto riesgo (Déficit proteína S, C y AT). *Nivel de evidencia 2B*
- No recomendación de Anticonceptivos Hormonales Combinados en TH de riesgo moderado (F V Leiden, Protrombina GP20210A). *Nivel de evidencia 2B.*
- Importancia de uso adecuado de métodos anticonceptivos en pacientes con TH dado el importante riesgo trombótico relacionado al embarazo y puerperio. *Nivel de evidencia 2B.*
- Recomendación de DIU liberador de hormonas en pacientes con TH de riesgo moderado frente a métodos no hormonales por mayor eficacia anticonceptiva. *Nivel de evidencia 2B.*
- En TH alto riesgo trombótico recomendación de métodos no hormonales (DIU liberador de hormonas no estudiado). *Nivel de evidencia 2B.*

En cuanto al estudio de TH en pacientes en situaciones especiales como pueden ser la obesidad, el tabaquismo o Diabetes mellitus concomitante, es discutido, quedando a criterio del médico tratante.

Tabla 1

Parámetro Hemostático	AC	Anticonceptivo	no
		combinado (progestágeno)	

Proteína S	Disminución	Aumento
Factor VIII	Aumento	Disminución
Activador del Plasminógeno	Disminución	Aumento
Ratio/ Proteína C Activada	Disminución	-

Tabla 2

Método anticonceptivo	% embarazos en 1 año de uso
Ninguno	85
Métodos naturales	4
Preservativo Masculino	2
Preservativo Femenino	5
Diafragma	6
Esponjas	9-20
Espermicidas	18
DIU (cobre)	0,6
Esterilización Femenina	0,5
Esterilización Masculina	0,1
ACO	0,3
Parche transdérmico	0,3
Inyectable combinado	0,05
Anillo vaginal	0,3
Minipíldora	0,3
Implante subdérmico	0,05
DIU liberador progestágeno	0,2

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan WM. Pulmonary Embolism. *Lancet*. 1961;278(7212):1146-7.
2. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921.
3. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 1 de julio de 2008;112(1):19-27.
4. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1 de octubre de 1998;92(7):2353-8.
5. Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 25 de agosto de 2011;118(8):2055-2061; quiz 2375.
6. WHO. Medical eligibility criteria for contraception use. 2009 update [Internet]. [citado 26 de febrero de 2014]. Recuperado a partir de: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1
7. Rott H. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. *Hämostaseologie*. 2012;32(1):15-21.
8. Van Vliet HAAM, Tchaikovski SN, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to activated protein C (APC). *Thromb Haemost*. abril de 2009;101(4):691-5.
9. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintão MC, Azevedo GD, Gomes MKO, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod Oxf Engl*. agosto de 2007;22(8):2196-201.
10. Brito MB, Ferriani RA, Meijers JCM, Garcia AA, Quintana SM, Silva de Sá MF, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: a randomized controlled trial. *Thromb Res*. septiembre de 2012;130(3):355-60.
11. Thrombotic risk of contraceptive transdermal patches and the contraceptive vaginal ring. *Prescrire Int*. noviembre de 2013;22(143):266, 268-9.
12. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990.

13. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception*. marzo de 2006;73(3):223-8.
14. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol*. febrero de 2007;109(2 Pt 1):339-46.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous Thromboembolism and Hormal Contraception. [Internet]. [citado 26 de febrero de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>
16. Van Vlijmen EFW, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Eskes TKAB, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med*. 12 de febrero de 2007;167(3):282-9.
17. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*. octubre de 2005;131(1):80-90.
18. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost*. julio de 2005;94(1):17-25.
19. Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril*. octubre de 1999;72(4):646-51.

7) Trombofilias, Esterilidad y Tratamientos de Reproducción Asistida

Dra. Virginia Chaquiriand

La vinculación entre trombofilias (hereditarias o adquiridas) y la esterilidad es un tema controvertido. Dado el costo, tanto económico como emocional de los Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA), se plantea la duda de si es necesario realizar el *screening* de las mismas previo a un tratamiento. Por otro lado se ha planteado la duda de si existe una relación de causalidad entre las trombofilias y la esterilidad de causa inexplicada. Es importante conocer que en el marco de determinados TRA a veces es necesario realizar heparinoterapia durante el transcurso de los mismos, para prevenir complicaciones trombóticas.

En la valoración de esterilidad de una pareja, se realiza el estudio sistemático de una serie de variables que sabemos pueden estar involucradas en la causa de la misma. La mayoría de

las patologías tienen poca traducción clínica, razón por la cual, su valoración debe ser realizada, inclusive sin la presencia de síntomas o signos evocadores. Es así que siempre se realiza el espermograma completo, evaluación de la reserva ovárica, de la anatomía uterina, presencia de infecciones cervicales y valoración tubaria.

Existe un 10% de parejas en las cuales nos encontramos frente a una esterilidad sin causa aparente.

Tratamientos de Reproducción Asistida.

Los TRA se clasifican en Baja y Alta complejidad. Los tratamientos de baja complejidad son, las relaciones dirigidas o coitos programados y las inseminaciones artificiales (con semen propio o de donante).

Los tratamientos de alta complejidad son la Fecundación in Vitro (FIV) Clásica y la FIV con Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) que pueden ser realizados con ovocitos propios o donados, y con semen propio o de donante.

Para las técnicas de FIV es necesaria una Estimulación Ovárica Controlada, una punción para recuperación de ovocitos, y luego en el laboratorio se realizan los procedimientos con el semen preparado para tal fin.

La Estimulación Ovárica tiene como objetivo la obtención de varios ovocitos en el mismo ciclo para mejorar las tasas de embarazo. La misma se realiza con gonadotrofinas que se administran por vía subcutánea o intramuscular.

Una vez producida la fecundación, se cultivan los embriones entre 2 y 5 días, se seleccionan los embriones viables y se realiza la transferencia embrionaria.

Las tasas de embarazo dependen mucho de la calidad de las gametas, de la edad de la paciente y de la calidad del endometrio.

Cuando luego de varias transferencias embrionarias con embriones de buena calidad no se consigue embarazo, se habla de Fallos de Implantación.

La tasa de embarazo general de FIV/ICSI con ovocitos propios ronda el 35 - 40% pudiendo llegar en caso de ovo donación al 50%.

El fracaso de la FIV puede deberse a alteraciones en el embrión en sí mismo, genéticas, o de otro tipo vinculadas por ejemplo a que el endometrio no sea receptivo o esté desfasado con respecto a la etapa del embrión, o a un fallo en el diálogo entre embrión y endometrio.

Se ha postulado que las trombofilias podrían ser causa de fallo de FIV o interferir en la implantación embrionaria.

Existen distintos protocolos para estimulación ovárica destinados a la obtención de múltiples ovocitos. Los más frecuentemente utilizados son los protocolos con Agonistas de la GnRH o los protocolos con Antagonistas de la GnRH. La diferencia entre ellos se basa en el tipo de medicación utilizada para inhibir la ovulación espontánea y poder recuperar los ovocitos en el momento planificado.

En ambos casos, se alcanzan niveles supra fisiológicos en la concentración de estradiol en sangre en el momento preovulatorio. Cuando a los mismos les agregamos el estímulo de la hCG que administramos para desencadenar la ovulación, es que puede desencadenarse el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Sería el SHO precoz. El mismo también puede desencadenarse tardíamente en caso de embarazo por la presencia endógena de la hCG.

Cuando una pareja va a comenzar un TRA de alta complejidad, es decir FIV/ICSI o donación de ovocitos, en algunos centros está pautada la consulta con hematólogo para el *screening* de trombofilias previo al inicio del tratamiento.

Frente a una paciente que deberá realizar FIV, sin antecedentes sugestivos de trombofilias, se plantea la interrogante de si debemos estudiarla, en búsqueda de las mismas.

Numerosos estudios, como el de Setinvil et al¹, estudiaron pacientes con Resistencia a la Proteína C Activada, FV Leiden y Anticoagulante lúpico; el de Rudick et al², que estudió el factor V Leiden vinculado a fallo de FIV, y el de Hornstein et al³, meta análisis en el cuál comparan 7 estudios que evaluaban la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y las tasas de embarazo en FIV; los autores no pudieron demostrar asociación.

El incremento en la tasa de embarazo por la administración de AAS que en algunos estudios retrospectivos se sugirió, no pudo ser corroborado en estudios prospectivos.

Se concluye que una terapia racional debe derivarse de estudios clínicos bien diseñados, y tener cautela en cuanto a valorar el potencial beneficio *vs* el riesgo de la aplicación de tratamientos no probados.

Desde 2004 el comité para la práctica clínica de la American Society for Reproductive Medicine ha publicado revisiones sobre los anticuerpos antifosfolipídicos y el éxito de la FIV⁴.

Si bien algunos estudios retrospectivos habían sugerido asociación entre anticuerpos antifosfolipídicos y falla de FIV, no se halló esta asociación en estudios prospectivos. Por tanto se asume que no habría indicación formal para solicitar AAF en pacientes que van a realizarse FIV.

En 2006 el Comité de Prácticas de la ASRM⁵ nuevamente publica el informe revisado por el comité de práctica clínica, que concluye que a la fecha, no hay indicación de evaluar la presencia de AAF en pacientes que se harán FIV, y tampoco estaría justificado un tratamiento empírico con HPPM/AAS en base a la evidencia existente. En 2008 el mismo comité publica la misma conclusión⁶. En 2012, Penzias et al⁷ revisa las causas de fallo de FIV, concluyendo una vez más que la búsqueda de anticuerpos antifosfolipídicos no estaría indicada en parejas que realizaran FIV, y que su tratamiento no se justifica a la luz de la evidencia existente.

Fallo reiterado de implantación (RIF).

No hay una definición unánime. *The ESHRE PGD consortium document* (Thornhill et al., 2005), menciona que el RIF puede ser considerado luego de la transferencia de más de tres transferencias de embriones de alta calidad, o de la transferencia de ≥ 10 embriones en múltiples *transferts*.

Ha habido múltiples estudios evaluando las potenciales causas de RIF, entre otras, las trombofilias.

En 2006 Qublan et al⁸ concluyen en su publicación que en caso de pacientes portadoras de trombofilias combinadas existe una relación con RIF *vs* aquellas pacientes sin trombofilias,

o con trombofilias aisladas. Por lo cual en estas pacientes se recomienda sean evaluadas antes de realizar una nueva FIV.

Simon et al⁹ proponen en 2012 una serie de causas a tener en cuenta frente al RIF, entre las cuales plantean la presencia de trombofilia y la conectivopatía, y se plantean la pregunta de si corresponde su tratamiento con HBPM, AAS o corticoides.

Si se detecta una trombofilia, el tratamiento con bajas dosis de HBPM parecería ser suficiente, y podría mejorar las chances de la FIV. Si se constataran AAF debería considerarse el uso de mini-dosis de AAS y/o corticosteroides. Por otra parte deberá ajustarse al máximo el protocolo de estimulación ovárica.

El inicio de la HBPM podrá evaluarse desde el inicio de la estimulación, desde la punción o desde la transferencia embrionaria (TE). No hay estudios que comparen los resultados entre una alternativa y otra.

La historia clínica, con antecedentes personales y familiares, historia obstétrica, antecedentes de FIV fallidas son importantes. Pacientes sin historia personal ni familiar pero con fallo de FIV podrían ser consideradas para HBPM a partir del día del TE.

Pacientes con SAF o AAF positivos, o historia de hipercoagulabilidad deberían comenzar la HBPM junto con las gonadotrofinas. La HBPM debe suspenderse 24 horas antes de la recuperación de ovocitos, y retomada al día siguiente.

El tratamiento empírico con HBPM, AAS o corticosteroides no fue efectivo en pacientes con RIF y con test de trombofilias negativo.

Se plantea que si los estudios mencionados son normales, debe considerarse estudiar factores inmunológicos involucrados en la implantación. Por ejemplo: reacción cruzada entre suero y linfocitos de la pareja.

En junio 2013 Faterni y Popovic sugieren que: las pacientes con RIF deberían ser evaluadas para trombofilias hereditarias y adquiridas. Cada paciente debería ser asesorada y aconsejada en cuanto al tratamiento con HBPM. El tratamiento empírico con HBPM, AAS o corticosteroides no es efectivo en pacientes con RIF y sin trombofilias. Estas pacientes deberían ser estudiadas del punto de vista inmunológico.

Si se verifica «*human leukocyte antigen dissimilarity*» se debería administrar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

La histeroscopia con biopsia endometrial debería ser obligatorias frente a pacientes con RIF.

Mecanismo de acción potencial por el cual la heparina podría ser beneficiosa para la implantación:

En 2008 Nelson et al¹⁰ revisaron estudios relevantes entre 1966 y 2007. Se revisaron artículos sobre las similitudes entre la heparina y el heparán sulfato (involucrado en la implantación y el embarazo precoz), los cambios de la hemostasis por la estimulación ovárica y el riesgo de trombosis, la contribución de las trombofilias en el embarazo y la esterilidad, diálogo embrión-endometrio, y cómo estos aspectos se modifican por la heparina.

Concluyen que la heparina puede modular muchos de los procesos fisiológicos fundamentales en la aposición, adhesión e implantación del blastocito, así como también es capaz de actuar a nivel de la diferenciación e invasión trofoblástica, debido a su similitud con heparán sulfato. Es por esto que tiene el potencial para incrementar las tasas de embarazo así como de los embarazos que progresan con buenos resultados.

En 2013 Potdar et al¹¹ publican una revisión sistemática y meta-análisis en que el RIF se define como el fallo de 3 transferencias embrionarias o más con embriones viables de buena calidad. Sugieren que la heparina tendría un rol mejorando la receptividad endometrial y la deciduización con y sin el efecto antitrombótico. Más aún, en mujeres con RIF inexplicadas, la receptividad endometrial subóptima es un factor clave que afecta a la implantación.

En los estudios realizados la HBPM se inició luego de la punción folicular, o luego de la transferencia embrionaria y se continuó hasta el día del test de embarazo. En caso de ser positivo se continuó hasta las 12 semanas.

Los autores plantean que a la luz de la evidencia la HBPM podría tener un rol en la adhesión de moléculas y del heparin-binding EGFs, con un potencial para facilitar la implantación y la deciduización más allá de su efecto anticoagulante.

En el estudio de Sheshadri et al., no se encuentran diferencias en cuanto a tasa de implantación, hijos vivos o abortos si solo se tomaban los estudios reandomizados y controlados.

SHO (síndrome de hiperestimulación ovárica).

La mayoría de los problemas de la terapia con gonadotrofinas derivados de la inducción de la ovulación tienen relación con el desarrollo, la luteinización y la ovulación de múltiples folículos.

Las dos complicaciones principales son:

El embarazo múltiple, y el SHO siendo esta última una complicación potencialmente mortal.

Existe tres grados de SHO:

Grado I - Leve: aumento bilateral de los ovarios, múltiples folículos y cuerpos lúteos. Ovarios hasta 5 cm. Estradiol mayor de 1500 pg/mL (6000 pmol/L) y progesterona mayor de 30 ng/mL (115 nmol/L) al inicio de la fase lútea.

Grado II - Moderado: Ovarios hasta 12 x 12 cm, disconfort abdominal, síntomas gastrointestinales (ej, náuseas, vómitos, y diarrea). Incremento ponderal rápido de 3 kg podría ser un signo de hiperestimulación.

Grade III - Severo: Ovarios muy aumentados de tamaño (más de 12 x 12 cm), ascitis, derrame pericárdico y/o pleural, desbalance electrolítico, hipovolemia, shock hipovolémico. Hemoconcentración muy marcada que aumenta la viscosidad y lleva a fenómenos tromboembólicos, CID e incluso la muerte.

La regresión espontánea se produce entre 10 y 14 días si NO hay embarazo. Las complicaciones tromboembólicas son raras, pero es la complicación más seria del SHO. De las cuales $\frac{1}{4}$ son arteriales y $\frac{3}{4}$ venosas¹².

Fisiopatología:

Se produce un pasaje de líquido al tercer espacio, el cuál se asocia a hemoconcentración, oliguria y fenómenos tromboembólicos.

La tasa elevada de estradiol es un factor de riesgo importante, pero como factor aislado no es suficiente, sino que necesita obligatoriamente asociarse a la hCG.

La fisiopatología del SHO es incierta, parecería que el VEGF (factor de crecimiento endotelial) y el VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial) son actores fundamentales. La hCG es indispensable en la cascada pero no sería el único iniciador. Las interleukinas también participan.

Es importante evaluar la presencia de factores de riesgo para SHO, ANTES de realizar la estimulación, tales como edad materna y el índice de masa corporal (IMC).

Se discute también el rol de otros factores de riesgo tromboembólicos, como el polimorfismo del receptor de la FSH, el hipotiroidismo, etc...

Profilaxis:

Es esencial una correcta elección del protocolo de estimulación. En el futuro podría proponerse la maduración in vitro de ovocitos. Es fundamental desde el inicio ajustar las dosis de gonadotrofinas.

Si a pesar de todas las estrategias antes mencionadas, en el transcurso de la estimulación se vislumbra riesgo de desarrollar SHO, existen estrategias como la anulación del ciclo, desencadenar la ovulación con análogos de la GnRH, en caso de trabajar con un protocolo con antagonistas, y congelar los ovocitos y/o los embriones o realizar *coasting*¹³.

También se ha planteado el uso de antidiabéticos orales, la punción de un solo ovario durante la estimulación, el uso de agonistas de la dopamina o la administración de albúmina durante la punción.

Hay reportes sobre el uso de AINES y glucocorticoides.

Otra estrategia es, realizar previo a la estimulación, *drilling* ovárico, en las pacientes con ovario poliquístico.

Complicaciones trombóticas¹⁴:

Se plantea realizar prevención con el uso de HBPM. En caso de insuficiencia renal se prefieren las heparinas cálcicas. Si IMC >30 o con hemoconcentración severa ajustar dosis de HBPM. Si factores de riesgo comenzar la HBPM antes de que se instale el SHOS.

Otras etapas de los TRA:

En caso de preparación endometrial con vistas a una transferencia embrionaria existen distintas alternativas de protocolo:

- a. ciclo natural.

- b. ciclo natural con hCG.
- c. ciclo estimulado con gonadotrofinas a baja dosis y hCG.
- d. ciclo sustituido por administración de estrógenos naturales por vía enteral o vaginal, eventualmente transdérmica mediante cremas o parches.

En el caso de pacientes que recibirán estrógenos naturales así como para la indicación de contraceptivos orales, no estaría indicado el *screening* de trombofilias, a no ser que surgan datos sugestivos frente a una correcta historia clínica. Por el contrario de encontrar factores de riesgo deberán ser valoradas. En caso de ser positivas, deberá ante todo priorizarse la opción de ciclo natural o ciclo natural con hCG, eventualmente con el agregado de gonadotrofinas si fuera necesario.

En caso de no ser posible por las características de la paciente (ej: fallo ovárico, síndrome de ovario poliquístico) se preparara el endometrio mediante administración de estrógenos naturales y en ese caso, deberá evaluarse si es necesario el agregado de AAS y/o HBPM.

Recomendaciones:

Al día de hoy no contamos con suficientes estudios clínicos randomizados por lo cual las recomendaciones son basadas en aproximaciones, opinión de expertos y en pequeños trabajos (3 y 4-C).

- 1) Aquellas mujeres con antecedentes de abortos precoces a repetición (PRE), óbitos, pre-eclampsia severa o precoz, antecedentes personales y/o familiares (de 1º grado) de trombosis, que serán estimuladas para FIV/ICSI correspondería evaluar trombofilias, dado que el hiperestrogenismo propio de estas terapéuticas podrían favorecer las trombosis, o en caso de SHO¹.
- 2) Se recomienda el uso de anticoagulantes (HBPM) frente a TRAⁱⁱ, en mujeres con trombofilia de bajo riesgo (FV Leiden o FII G20210A heterocigotos, o TVP distal). La HBPM se comenzaría luego de la punción, o en caso de SHO.
- 3) En pacientes con fallo de implantación, si bien es discutido aun en qué medida podría incidir, correspondería evaluar las trombofilias como una de las etiologías posibles. Recordando siempre que hay que evaluar todas las causas posibles del mismo (endometrio; factores uterinos; factores genéticos).
- 4) En pacientes con SHO moderado o severo, algunos agregan post transferencia HBPM para prevenir el riesgo trombótico.
- 5) Por el momento no existe evidencia que apoye el *screening* de trombofilias en todas las pacientes con esterilidad, o que serán sometidas a TRA.
- 6) En caso de mujeres con AAF o portadoras de TFH correspondería iniciar tratamiento con HBPM y eventualmente AAS. No hay evidencia aún que demuestre el momento de iniciar el tratamiento, si es al inicio de la estimulación, luego de la punción o luego de la transferencia embrionaria. En caso de iniciarla con la estimulación debe suspenderse 24 horas antes de la punción y retomarla 24 horas después.
- 7) En base a lo publicado en la "Royal Society of Obstetricians and Gynaecologists" y el « *Journal des Maladies Vasculaires* » donde se plantea que las trombosis se

asocian sobre todo al SHO. Por tanto la prevención se basa en evitar el SHO, detectar aquellas pacientes con riesgo elevado de trombosis, e instituir eventualmente el tratamiento anticoagulante preventivo a pacientes que van a realizarse TRA con riesgo de trombosis o de SHO. Si las pacientes tienen un aumento del riesgo de trombosis resaltan que estaría contraindicada la programación con anticonceptivos con EE y que sería mejor usar FSH recombinante que urinaria. A su vez sería preferible administrar progesterona natural en vez de hCG para soporte de fase lútea.

En conclusión, hoy en día quedan muchos aspectos por aclarar, y seguramente en los próximos años tengamos mejor evidencia, la cuál nos ayudará en cuánto a la mejor conducta a tomar en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Steinvil A, Raz R, Berliner S, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1192-1197.
2. Rudick B, Su HI, Sammel MD, Kovalevsky G, Shaunik A, Barnhart K. Is factor V Leiden mutation a cause of in vitro fertilization failure? *Fertil Steril.* 2009;92(4):1256-1259.
3. Hornstein MD. Antiphospholipid antibodies in patients undergoing IVF: the data do not support testing. *Fertil Steril.* 2000;74(4):635-636.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 1:S184-185.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S224-225.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S172-173.
7. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1033-1038.
8. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2694-2698.
9. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1039-1043.
10. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):623-645.
11. 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):674-684.
12. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2088-2091.

13. Massart P. SN, Dupont C., Sifer C., Cedrin-Durnerin I., Hugues J.N. . Cryopréservation de la cohorte embryonnaire en cas de risque d'hyperstimulation: prévention et efficacité. . *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2013;41:365-371.
14. Merviel P CR, Boulard V, Lourdel E, Oliéric M.-F., Claeys C, Demailly P., Devaux A, Copin H. Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 2009;37:926-933.

8) SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO y EMBARAZO.

Dr. Daniel Leal.

Dra. Mariana Stevenazzi.

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipidos (SAF), descrito por Hughes, Harris y Gharavi en 1986 ¹, es la trombofilia adquirida más frecuente. Puede ser primario (idiopático) o secundario (en el 95% de los casos a LES). El Síndrome antifosfolipídico del embarazo (SAFE) es causa de importante morbilidad al binomio materno-fetal: trombosis materna, RCF, abortos recurrentes, entre otros, y además se postula como causa probable de infertilidad.

La importancia en el conocimiento de esta patología radica en la posibilidad de prevención de las complicaciones con el tratamiento (trombosis y abortos recurrentes, fundamentalmente).

Aún hay puntos controversiales y dificultades con respecto al SAFE. Es difícil definir la relación causa-efecto dada la patogenia multifactorial. Se plantean además de los efectos en relación con los factores de la coagulación (protrombóticos), los efectos contra la Anexina V y activación del complemento como factores etiológicos para la falla de implantación y PRE. Se discute también el variable potencial trombogénico de los diferentes anticuerpos en relación a la clínica así como la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en mujeres sanas. Por otra parte siempre deben excluirse otras causas de mala historia obstétrica en relación a mal control de enfermedades coexistentes (HTA, enfermedad renal crónica, LES, diabetes).

Los criterios incluidos como resultados adversos del embarazo potencialmente relacionado al SAF se han definido en forma diferente por los distintos investigadores, esto ha contribuido a resultados conflictivos en los diferentes estudios. Con la intención de solucionar este problema en 2006 la sociedad internacional de hemostasis y trombosis propone los criterios que definen las morbilidades del embarazo vinculadas al SAF²:

A) Perdida fetal Tardía (PFT): ≥1muerte fetal inexplicada ≥ 10 semanas de gestación, con morfología normal por ecografía prenatal o examen directo post-natal. La asociación entre pérdida fetal tardía y SAF se fundamenta en gran parte por estudios retrospectivos. En algunos estudios de pérdida fetal mayor a 10 semanas³, ocurre con mayor proporción en mujeres con anticuerpos antifosfolipidos (AAF) que en mujeres sin AAF (50 % versus 15% respectivamente). Además, más del 80% de las mujeres con AAF tenían al menos una muerte fetal, comparado con menos del 25% de las mujeres sin AAF (P<.001). Existe además una correlación entre los niveles de Ac anticardiolipina (ACA)

IgG y el riesgo de pérdida fetal⁴. Como hemos referido previamente, la mayoría de los pacientes con SAF son secundarios a otras enfermedades autoinmunes (en su mayoría secundario a LES) sin embargo, el riesgo de pérdida fetal parece ser independiente, al menos en parte de la enfermedad autoinmune subyacente. En una revisión de 10 estudios que incluyen 554 mujeres con LES, la pérdida fetal era más común en aquellos con AAF (38 a 59% con AAF versus 16 a 20% sin AAF), en aquellas con anticoagulante lúpico (AL) o inhibidor lúpico (IL) (36% con AL versus 13% sin AL) y con ACA (39% con ACA versus 18 % sin ACA)⁵.

- B) Perdida recurrente de embarazo (PRE): ≥ 3 pérdidas de embarazos $< a10$ semanas de gestación, **consecutivas, no explicadas por causas anatómicas, hormonales o alteraciones cromosómicas maternas o paternas**. La asociación entre pérdida recurrente de embarazo y SAF se basa en su gran mayoría en estudios descriptivos. La mayoría reportan consistentemente que los ACA se detectan en una alta proporción de mujeres con PRE en comparación con los controles (mayor a 20% versus menor del 5%)⁶⁻¹⁴. En uno de estos estudios tenía como objetivo determinar la prevalencia del AL y ACA en mujeres con historia de pérdida de embarazo en el primer trimestre. De 243 pacientes 47% tenían historia de 2 abortos y 53 % tenían historia de 3 o más abortos. De las 243 mujeres investigadas, 16,8% tenían resultados patológicos de AL y ACA. En mujeres con historia de 2 abortos, 15% tenían valores patológicos de ACA o AL; comparados con 18,5% de aquellas con 3 o mas abortos. (no habían diferencias significativas)¹². En el estudio de casos y control de Parazzini¹³ evalúa la asociación entre ACA, AL y el riesgo de recurrencia de abortos espontáneo. De 220 mujeres con dos o más abortos espontáneos consecutivos y 193 controles, AL era detectado en 16 de 220 casos (7% IC 95% entre 4-11%) pero en ninguno de los controles. Niveles mayores de ACA eran demostrados en 19 de 99 casos (19% IC 95% entre 12-31%) y 4 pacientes en los controles (3%). Debe tenerse en cuenta que muchos de los estudios citados no tenían como referencia los niveles de anticuerpos tomados como positivos actualmente. (véase más abajo en criterios de laboratorio).
- C) Embarazo pretérmino: ≥ 1 embarazo pretérmino antes de las 34 semanas, con recién nacido morfológicamente normal, secundario a preeclampsia severa, eclampsia o características consistentes con insuficiencia placentaria. Se aceptan como insuficiencia placentaria: a) test anormal de valoración de vitalidad fetal (ejemplo NST) sugestivos de hipoxia fetal; b) Doppler placentario anormal (por ejemplo ausencia de flujo diastólico en arteria umbilical) sugestivos de hipoxia fetal, c) oligohidramnios; d) Recién nacido con peso menor al percentil 10 para la edad gestacional. Dos revisiones sistemáticas han reportado asociación significativa entre el desarrollo de preeclampsia y ACA y posiblemente AL^{15,16}. En una de las revisiones se incluyeron 12 estudios en el metanálisis; el OR para asociación de ACA con preeclampsia era 2,86 (IC95% 1,37-5,98) mientras que el OR de ACA con preeclampsia severa era de 11,15 (IC95% 2,66-46,75). Se concluye en dicho estudio¹⁶ que niveles moderados a altamente elevados de ACA se asocian con preeclampsia, pero hay datos insuficientes para definir a los ACA como predictor de preeclampsia en la practica clínica. En la segunda revisión sistemática¹⁵, el OR para ACA era de 2,73 (IC95% 1.65-4.51) y para AL 1,45 (IC95% 0.70-4.61). Entre los pacientes con SAF, la frecuencia de restricción del crecimiento fetal (RCF) era del 30% que era significativamente más alto que en la población general (tasa de RCF en la población general: 10)¹⁷.

D) Enfermedad tromboembólica: Durante el embarazo y el puerperio existe un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica y este riesgo es alto en pacientes con SAF. En estudios prospectivos el riesgo de ETEV durante el embarazo y puerperio era de 12% a 5% entre mujeres con y sin SAF respectivamente¹⁷.

Cuando debemos solicitar los anticuerpos antifosfolipidos (AAF)?:

Deben solicitarse los anticuerpos anti-fosfolipidos en mujeres con historia de trombosis arterial o venosa inexplicada, nueva trombosis arterial o venosa durante el embarazo o historia de tromboembolismo venoso que no se ha estudiado previamente. Las indicaciones obstétricas para valorar la presencia de AAF incluyen historia de una pérdida fetal tardía y PRE¹⁸. Aunque el comité de expertos (*Practice Bulletin The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2012) refiere que el parto pretérmino por preeclampsia e insuficiencia placentaria son criterios clínicos de SAF; actualmente existen datos insuficientes para recomendar el screening en mujeres con estas condiciones dado la pobre evidencia de que el tratamiento de estas condiciones mejoren los resultados obstétricos. Esta recomendación es controversial dado que algunos autores aconsejan solicitar los AAF en estas condiciones. Otras manifestaciones asociadas al SAF, incluidas anemia hemolítica, trombocitopenia inmune, amaurosis fugaz, livedo reticularis y LES no son consideradas criterios diagnóstico de SAF por lo que la solicitud de los AAF debe individualizarse y no se aconseja su pedidos en la presencia aislada de estas condiciones¹⁹. Recuerde que el pedido de AAF en pacientes con manifestaciones no vinculadas claramente a SAF puede llevar a situaciones de difícil interpretación y manejo.

Definición de SAFE:

Se define SAFE según los criterios de Sapporo ('99) y revisados en Sydney 2006 (Miyakis et al), debiendo estar presente **1 criterio clínico** más **1 de laboratorio**^{2,20}.

Criterios clínicos: Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial y/o de pequeño vaso (imagen o evidencia histológica) en cualquier órgano o tejido y/o morbilidad del embarazo: una o más muertes fetales >10 semanas de feto morfológicamente normal; uno o más pretérminos < de 34 semanas secundario a: Pre-E severa o Eclampsia (de acuerdo a la definición estándar) o insuficiencia placentaria (RCF <p10 por ECO), oligohidramnios, hipoxemia fetal sugeridos por Eco doppler o NST, de fetos morfológicamente normales; tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados <de 10 semanas (excluidas otras causas: cromosómicas maternas o paternas, y anatómicas o endocrinas maternas).

Criterios de laboratorio: presencia de anticuerpos anti-fosfolipidos (AAF) y/o anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones, con una diferencia de 12 semanas como mínimo, según criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH)²:

- ACA (anticuerpos anticardiolipinas): isotipos IgG y/o IgM > de 40U GPL o MPL o > de percentil 99.
- Anti β 2 GPI (anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I) IgG y/o IgM >percentil 99.

- AL (anticoagulante lúpico) positivo: usando dos test basados en principios diferentes; test de veneno de víbora de Russell diluido (dVVRT) y aPTT-sensible a la detección de AL, con sílice como activador.

El punto de corte y el requisito de dos o más determinaciones es importante para descartar falsos positivos, los cuales pueden ser a bajo título y transitorios vinculados a fármacos e infecciones entre otros. El estudio de otros Ac que pueden estar presentes en el SAF pero menos frecuentes y de dudosa sensibilidad y especificidad (anti Anexina V, anti fosfatidilinositol y anti protrombina) aún no han sido avalados, si bien están en desarrollo importantes estudios de investigación. Así como el isotipo IgA de los AAF.

Tratamiento:

El objetivo terapéutico es prevenir complicaciones (morbi-mortalidad) materno-fetales (trombosis maternas y prevenir complicaciones obstétricas). El tratamiento siempre debe ser individualizado según cada caso particular.

A los efectos prácticos, parece lógico razonar cada paciente, según las siguientes consideraciones: a) aquellas pacientes con historia previa de eventos trombóticos; y b) aquellas pacientes sin historia de trombosis previa o actual.

Para aquellas pacientes con SAFE y eventos trombóticos previos se recomienda anticoagulación con heparina durante el embarazo y hasta 6 semanas post parto¹⁸, la mayoría de los pacientes incluídos en los estudios reciben dosis bajas de AAS, sin embargo el beneficio del agregado de AAS a esta situación es desconocido. La anticoagulación debe ser continuada por 6 semanas post parto a los efectos de minimizar el riesgo trombótico materno.

Para las pacientes sin eventos trombóticos se desconoce el tratamiento óptimo. En estas circunstancias se aconsejan un adecuado seguimiento y profilaxis con heparina hasta 6 semanas post parto (véase tabla de recomendación en SAFE).

Posibles escenarios:

A) SAFE (laboratorio + y trombosis previa): Según las guías de ACCP 2012¹⁸, se sugiere anticoagulación con heparina a dosis ajustadas de heparina o el 75 % durante el embarazo. La warfarina debe reiniciarse en el postparto.

B) SAFE basado en la presencia de morbilidad del embarazo y laboratorio positivo: para mujeres con criterios de laboratorio positivo y pérdida fetal tardía o PRE se sugiere la combinación de dosis bajas de AAS (50 a 100 mg día) comenzando desde la concepción y dosis profilácticas de heparina luego de confirmar el embarazo intrauterino.

Un metanálisis de 10 estudios (627 pacientes) que tenían como objetivo valorar los resultados terapéuticos en relación a la PRE y SAF; en tres estudios muestran que el uso de AAS sola no muestran reducción significativa de la pérdida de embarazo (RR 1,05, IC 95% 0,66 y 1,68). El uso de heparina combinada con AAS (dos estudios, 140 pacientes) reducen significativamente la pérdida de embarazo (RR 0,46 IC 95% 0,29-0,71) mientras que el uso de ASS y prednisona resulta en un importante incremento de la prematuridad (RR 4,83, IC 2,85-8,21) sin una reducción significativa en la reducción de la pérdida de embarazo (RR 0,85, IC 95% 0,53-1,36).²² En este estudio se concluye que las pacientes con PRE y anticuerpos antifosfolipídicos el uso de heparina y ASS reduce la pérdida de embarazo en un 50%. En pacientes con pérdida de embarazo en el 1º trimestre el uso de heparina y AAS puede reducir el riesgo (OR 0.39, IC 95% 0,24-0,65)²³ e incrementar el número de recién nacidos vivos (RR 1,3, IC 1,04-1,63)²⁴. Sin embargo, debe tener en cuenta varias limitaciones de los estudios, muchos con un número pequeño de pacientes, los tratamientos no eran aleatorizados adecuadamente e incluso con algunos resultados de pacientes que salieron del estudio y que presentaron efectos adversos no estaban disponibles.

C) SAFE basado en la presencia de laboratorio positivo y parto pretérmino debido a insuficiencia placentaria: se sugiere dosis bajas de AAS comenzando cuando termine el 1º trimestre y continuar hasta el parto. Algunos autores recomiendan profilaxis con heparina y AAS, en caso de fallas con el uso de AAS como agente único, para pacientes que muestran a nivel placentario inflamación decidual, vasculopatía o trombosis, aunque esta recomendación no se basa en ensayos clínicos controlados.

Mujeres con AAF sin SAF: hay pocos datos que guíen el manejo de las mujeres embarazadas sin complicaciones con la presencia de AAF y que por lo tanto no cumplen los criterios de SAF. Más del 50% de tales mujeres tiene embarazos sin complicaciones sin mediar ningún tratamiento farmacológico^{25,26}. Las opciones terapéuticas incluyen: no tratamiento farmacológico, AAS a dosis bajas, heparina profiláctica y AAS a dosis bajas. Algunos autores están a favor de AAS a dosis bajas sólo²⁷.

Hay diferentes fármacos que se han utilizado y estudiado para el tratamiento del SAFE²⁸. El ácido acetil salicílico (AAS) tiene un efecto beneficioso demostrado para prevención de pérdidas fetales, con tasa de Nacidos Vivos (NV) variable de hasta más de un 72% según reportes. Se recomienda a dosis bajas (50 a 100 mg/día) y según algunos autores debería suspenderse a las 35 semanas de gestación²⁹. No hay consenso con respecto a este punto, dado que hay dato sobre la seguridad de su uso hasta el término. Las heparinas, no fraccionadas (HNF), o de bajo peso molecular (HBPM) han sido estudiadas también en varios trabajos. Hay evidencia sobre el beneficio de su uso por sus efectos antitrombóticos conocidos, antiinflamatorios y por inhibición del complemento; ya sea asociada a AAS o no (tasas de NV 70 a 80%)^{22,30-32}. Se recomiendan las HBPM por tener igual eficacia que las HNF y menos efectos secundarios (menos osteoporosis, menor incidencia de

trombocitopenia inducida por heparina-HIT). Los GC (glucocorticoides) no se recomiendan. La Gama Globulina Hiperinmune (IVIg) tiene un lugar sobre todo para casos refractarios o vinculados a plaquetopenia autoinmune. La tasa de NV en un trabajo que comparó IGIV fue de 57% vs 84% para el grupo que recibió HBPM más AAS²⁸. La Hidroxicloroquina se reserva para las pacientes portadoras de LES, en las cuales tiene un beneficio sobre la evolución de la enfermedad y efecto antiplaquetario. Es segura en el embarazo. En estudio su uso para SAFE primario. Las Estatinas si bien tienen un rol antiinflamatorio y antitrombótico se contraindican en el embarazo.

Manejo periparto, acerca el uso de AAS (33) y HBPM (ver capítulo 12).

Potenciales mecanismos de morbilidad: la patogenia de la morbilidad del embarazo en el contexto de SAF es poco conocida. En general comprende la activación plaquetaria y de las células endoteliales así como un efecto procoagulante de los AAF³⁴. Sin embargo, debemos destacar que aunque las trombosis per se pueden explicar las diferentes manifestaciones clínicas, no todos los efectos son vinculados a trombosis o infartos. Los AAF parecen tener un efecto directo sobre la placenta humana inhibiendo la gonadotropina coriónica humana, induciendo apoptosis, alterando las moléculas de adhesión, limitando la invasión trofoblástica e inhibiendo la decidualización³⁵⁻³⁷. Por todo ello, si bien no es objetivo de esta guía revisar todos los mecanismos patogénicos propuestos en la morbilidad del SAFE, debe tenerse en cuenta que no siempre un evento trombótico en la placenta se vincula a los AAF, ni la trombosis es la única manifestación del SAFE.

Resumen de Recomendaciones: (ver tabla 1).

La morbilidad del embarazo vinculado al SAF se define como:

- A) ≥ 1 muerte fetal mayor a 10 semanas de gestación con feto morfológicamente normal, por ultrasonido prenatal, o examen morfológico postnatal.
- B) ≥ 1 parto pretermino de un recién nacido normal antes de las 34 semanas debido a preclamsia severa, eclampsia o hallazgos consistentes con insuficiencia placentaria.
- C) ≥ 3 pérdidas fetales menores a 10 semanas de gestación, espontáneas y consecutivas, luego de excluir causas anatómicas, hormonales o cromosómicas.
 - 1) Mujeres embarazadas con diagnóstico definitivo de SAF por criterios de laboratorio, e historia de trombosis arterial o venosa, deben recibir HBPM a dosis de anticoagulación, y reiniciar la warfarina en el posparto (grado de evidencia 2C).
 - 2) Mujeres con clínica de de SAF, dado por morbilidad del embarazo, según los criterios definidos previamente se sugiere el uso de HBPM y AAS a dosis bajas. (grado de evidencia 2C).
 - 3) Mujeres con AAF positivos y PFT, o PRE, se sugiere dosis bajas de AAS (50 a 100mg día) y dosis profilácticas de HMBP. (grado de evidencia 2B). Continuar este régimen por 6 semanas postparto.
 - 4) Mujeres con AAF positivos, y 1 parto pretérmino (o más), de un recién nacido

normal antes de las 34 semanas, debido a preclampsia severa, eclampsia o hallazgos consistentes con insuficiencia placentaria se sugiere dosis bajas de AAS (grado de evidencia 2B). Algunos autores realizan AAS y HBPM en casos de fallo de AAS y en situaciones en que el examen placentario muestre extensa inflamación decidual o vasculopatía o trombosis sin embargo esta conducta no se ha validado mediante ensayos clínicos.

- 5) Mujeres con hallazgo incidental de AAF positivos, que no cumplen criterios de SAF, algunos autores sugieren dosis bajas de AAS sobre no tratamiento (grado de evidencia 2B).

Tabla 1 Guía de recomendaciones.	
Situación clínica	Conducta en embarazo y puerperio
Antecedente de trombosis	Profilaxis con dosis ajustada de Heparina, más AAS 100mg (2C), en embarazo, y en puerperio por un mínimo de 6 semanas. A largo plazo en puerperio, con Warfarina.
Antecedente de aborto tardío (>10s)	HBPM a dosis profiláctica, o intermedia, en embarazo y puerperio. Asociado AAS 100mg/día.
Antecedente de PRE (más 2 o 3 AE<10s), sin trombosis previa.	HBPM a dosis profiláctica, más AAS 100 mg/día, en embarazo (1B). HBPM a dosis profiláctica en puerperio por 6 semanas mínimo.
Antecedente de pretérminos <de 34s por Pre-E severa /Eclampsia, o RCF.	AAS 100 mg/día (2C), ó AAS más HBPM a dosis profiláctica, en embarazo y en puerperio.
AAF sin criterios clínicos de SAF	Control. Valorar según caso particular según criterio clínico: AAS 100 mg/día, ó ó AAS más HBPM a dosis profilácticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986;13(3):486-489.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
3. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996;87(4):489-493.

4. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1994;120(6):470-475.
5. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991;49:193-280.
6. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;41(3):179-186.
7. Parke AL, Wilson D, Maier D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1231-1235.
8. Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum.* 1987;30(6):601-606.
9. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2001-2005.
10. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod.* 1996;11(10):2310-2315.
11. 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(5):1584-1589.
12. MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(2):103-106.
13. Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovotti M, Marelli G, Cortelazzo S. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol.* 1991;77(6):854-858.
14. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril.* 1996;66(4):540-546.
15. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-196.
16. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1433-1443.
17. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80(4):614-620.
18. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
19. Antiphospholipid Syndrome. Practice Bulletin *The American College of Obstetricians and Gynecologists.* December 2012;112.
20. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-1311.
21. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of

- the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2004;2(10):1860-1862.
22. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135-144.
 23. 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):1256-1262.
 24. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. 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).* 2010;49(2):281-288.
 25. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):369-373.
 26. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(2):439-443.
 27. Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12(7):524-529.
 28. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, et al. 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 Rheum.* 2003;48(3):728-731.
 29. 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(4):1008-1012.
 30. Kutteh WH, Ermel LD. 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(4):402-407.
 31. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005;83(3):684-690.
 32. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-413.
 33. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):71S-109S.
 34. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002;195(2):211-220.
 35. Di Simone N, De Carolis S, Lanzone A, Ronsisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta.* 1995;16(1):75-83.
 36. Di Simone N, Caliandro D, Castellani R, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and

differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod.* 1999;14(2):489-495.

37. Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R, De Carolis S, Mancuso S, Caruso A. Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. *Hum Reprod.* 1997;12(9):2061-2065.

9) PreEclampsia y Trombofilia

PRE-ECLAMPSIA Y FACTORES DE RIESGO. SE DEBE ESTUDIAR TROMBOFILIA HEREDITARIA?

Dras Isabel Moro y Sofia Grille

Introducción:

La Pre-E (ver en "Definiciones"), ocurre hasta en el 7,5 por ciento de todos los embarazos¹. La Pre-E de aparición tardía (≥ 34 semanas) es más frecuente que la de aparición temprana (<34 semanas) (2,72% vs 0,38 %, respectivamente²). Si bien la mayoría de los embarazos afectados llegan a término o cerca del término con buenos resultados maternos y fetales, estos embarazos presentan mayor riesgo de mortalidad materna y/o fetal o grave morbilidad¹. Un 6 a 55% presentan riesgo de recurrencia de Pre-E, mayor si la Pre-E es precoz. Por otra parte se asocia a mayor riesgo materno de hipertensión, cardiopatía isquémica y stroke a largo plazo.

Factores de riesgo para desarrollar Pre-E.

Se han descrito múltiples factores que se asocian con el desarrollo de Pre-E, cada uno de ellos con diferente impacto. Dentro de ellos se destacan: IMC > 35 kg/m², diabetes mellitus, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, edad < 18 años y >40 años, pre-E previa, raza negra, nuliparidad, intervalo intergenésico prolongado, gestación múltiple, historia familiar de Pre-E, restricción del crecimiento fetal, DPPNI o muerte fetal en embarazo previo e hidrops fetal⁴. Numerosos trabajos han reportado la asociación entre Pre-E y Síndrome Antifosfolipídico, este tema se trata en el capítulo correspondiente a Síndrome Antifosfolipídico y embarazo.

En las últimas 2 décadas más de 75 estudios (incluyendo varios meta-análisis) han investigado la posible asociación entre trombofilia hereditaria y Pre-E. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios. Existe inconsistencia y factores de confusión en los trabajos publicados: diferencias raciales y genéticas, utilización de diferentes definiciones de Pre-E y de su severidad, estudios que incluyen pacientes con Pre-E moderada y severa en forma predominante, sesgo de publicación, entre otros. Alfirevic et al. publicaron en 2002 una revisión sistemática de 18 estudios donde encuentran asociación con Factor V de Leiden heterocigoto (OR 1.6) y Factor II G20210A heterocigoto (OR 2.4)⁵. No se encontró

asociación con otras trombofilias hereditarias (mutación de la MTHFR, deficiencia de proteína C, S o antitrombina). En el mismo sentido, Wu et al. publicaron en el 2006 una revisión sistemática de 25 estudios y encuentran asociación con Factor V de Leiden heterocigoto (OR 2.19) y Factor II G20210A heterocigoto (OR 2.54). Resultados conflictivos son reportados cuando se seleccionan las Pre-E severas⁶. Lin et al. publicaron en el 2005 un meta-análisis de estudios casos y control donde destacan una asociación con Factor V de Leiden heterocigoto (OR 1.81) y con mayor fuerza entre Pre-E severa y Factor V de Leiden (OR 2.24)⁷. En los últimos años se han publicado un gran número de trabajos que no evidencian asociación entre trombofilia hereditaria y Pre-E⁸⁻¹⁵. Por todo esto la mayoría de las guías internacionales no recomienda el screening de trombofilia hereditaria en pacientes con Pre-E (Chest¹⁶, The American College of Obstetricians and Gynecologist¹⁷, The Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada¹⁸)

Polimorfismos de la ACE (Enzima Conversora de Angiotensina): en ausencia de trombofilia parece ser un marcador predictivo de muerte fetal. La ACE está involucrada en eventos clave de la hemostasis y en procesos inflamatorios relacionados con Pre-E, además de su rol como modulador del tono vascular y de la proliferación de la célula muscular. Los polimorfismos de la ACE fueron asociados con mayor incidencia de pre-E severa y según algunos autores su presencia podría ser indicación de profilaxis con HBPM en embarazos futuros^{19,20}. Con la evidencia actualmente disponible no se recomienda su screening.

Prevención de Pre-E en mujeres sin Trombofilia: revisiones sistemáticas sugieren que el uso de bajas dosis de AAS se asocia con reducciones modestas en el riesgo relativo de desarrollar Pre-E. Este efecto parece ser mayor en mujeres con alto riesgo de desarrollar Pre-E.

Con respecto al uso de tratamiento anticoagulante no hay evidencia que lo sustente en pacientes con antecedentes de Pre-E¹⁶.

Recomendaciones:

- A) No se recomienda el screening de Trombofilia Hereditaria (TH) en pacientes con Pre-E. (2C)
- B) No se recomienda el uso de HBPM a mujeres con antecedentes personales de Pre-E¹⁶.
- C) Para mujeres con factores de riesgo de Pre-E se recomienda el uso de AAS 75-100 mg/día en la noche, comenzando pre-embarazo o al diagnóstico del embarazo pero previo a la semana 16 (1B) y continuando el tratamiento hasta el parto (1A)¹⁸.
- D) Suplementar con Calcio 1 g/día a aquellas que consumen menos de 600 mg de calcio diario. (1A).

BIBLIOGRAFIA

1. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391-403. Prepublished on 2011/02/22 as DOI 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
2. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544 e541-544 e512. Prepublished on 2013/08/27 as DOI 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
3. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. Prepublished on 2013/10/24 as DOI 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
4. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. Prepublished on 2005/03/04 as DOI 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
5. 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(1):6-14. Prepublished on 2002/01/23 as DOI.
6. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess*. 2006;10(11):1-110. Prepublished on 2006/04/06 as DOI.
7. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):182-192. Prepublished on 2004/12/31 as DOI 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9.
8. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2003;21(7):1221-1228. Prepublished on 2003/06/21 as DOI 10.1097/01.hjh.0000059025.82022.ff.
9. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):517-524. Prepublished on 2005/09/02 as DOI 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.
10. Larciprete G, Gioia S, Angelucci PA, et al. Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(4):423-430. Prepublished on 2007/08/11 as DOI 10.1111/j.1447-0756.2007.00550.x.
11. Kahn SR, Platt R, McNamara H, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(2):151 e151-159; discussion e151-155. Prepublished on 2008/12/17 as DOI 10.1016/j.ajog.2008.09.023.
12. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):320-324. Prepublished on 2008/08/02 as DOI 10.1097/AOG.0b013e31817e8acc.
13. Deveer R, Engin-Ustun Y, Akbaba E, et al. Association between pre-eclampsia and inherited thrombophilias. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32(3):213-217. Prepublished on 2012/09/26 as DOI 10.3109/15513815.2012.721475.
14. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1320-1325. Prepublished on 2012/05/15 as DOI 10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x.
15. Dissanayake VH, Sirisena ND, Weerasekera LY, Gammulla CG, Seneviratne HR, Jayasekara RW. Candidate gene study of genetic thrombophilic polymorphisms in pre-eclampsia and recurrent pregnancy loss in Sinhalese women. *J Obstet Gynaecol Res*.

2012;38(9):1168-1176. Prepublished on 2012/05/01 as DOI 10.1111/j.1447-0756.2012.01846.x.

16. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. Prepublished on 2012/02/15 as DOI 10.1378/chest.11-2300.

17. Lockwood C, Wendel G. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):730-740. Prepublished on 2011/08/24 as DOI 10.1097/AOG.0b013e3182310c6f.

18. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(3 Suppl):S1-48. Prepublished on 2008/12/17 as DOI.

19. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(3):242-246. Prepublished on 2009/07/02 as DOI 10.1111/j.1479-828X.2009.01003.x.

20. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*. 2005;45(1):86-91. Prepublished on 2004/11/24 as DOI 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.

10) Pérdida Recurrente de Embarazo (PRE) y Trombofilia

Dra. Eloisa Riva; Dr. Juan Zunino

Se considera pérdida recurrente de embarazo la presencia de 3 o más pérdidas consecutivas de embarazos confirmados menores de 20 semanas¹. Algunos autores incluyen pérdidas posteriores a las 20 semanas y otros consideran PRE con 2 o más pérdidas^{1,2,3}. La disparidad de criterios diagnósticos amplía el espectro de etiologías y su frecuencia así como diversifica el encare de esta entidad.

Epidemiología:

Globalmente, 15% de las mujeres embarazadas tienen una pérdida esporádica, 5% experimentan 2 pérdidas y 0,4-1% sufren 3 o más. La PRE puede ser primaria (nunca se logró finalización de un embarazo viable) ó secundaria.

Etiología:

En un 50% de los casos, no se logra establecer la causa.

La edad materna avanzada, la multiparidad y el antecedente de pérdida de embarazo previo aumentan el riesgo.

Las etiologías conocidas son múltiples incluyendo factores genéticos, autoinmunes, endócrinos, anatómicos maternos, infecciosos, ambientales y trombofilias. Su frecuencia es variable según las series.¹⁻⁵

Valoración etiológica: No existe un protocolo unánime de estudio para las PRE.¹⁻⁴. Se recomienda iniciar los estudios luego de 2 pérdidas confirmadas, en el contexto de un equipo interdisciplinario que incluya obstetra, internista, genetista y hematólogo. Teniendo en cuenta la variedad de etiologías, debe adecuarse la valoración a cada paciente en particular.

PRE y Trombofilia:

-Adquiridas/Síndrome Anti-Fosfolipídico (SAF):

Si bien varios trastornos autoinmunes han sido asociados a malos resultados obstétricos, el síndrome antifosfolipídico es la única entidad en la cual la pérdida de embarazo constituye un criterio diagnóstico. Entre 5 y 15% de las pacientes con PRE tendrían SAF⁵.

Recomendación:

-Se recomienda el estudio de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con PRE.

-Hereditarias:

La trombosis de arterias espiraladas y el espacio intervilloso del lado materno de la placenta puede determinar una inadecuada perfusión placentaria, ocasionando complicaciones tardías como restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento placentario, preeclampsia y óbito fetal. Su asociación con pérdidas precoces de embarazos no es tan clara.

La revisión sistemática de Robertson L, encontró asociación significativa entre la presencia de FVL homocigoto y FII G20210A heterocigoto y pérdidas menores a 24 semanas⁶. De todos modos, se señala en esta revisión que el riesgo absoluto de PRE en dichas trombofilias es bajo.

Las diferentes guías y consensos internacionales reflejan estas discrepancias:

El Consenso Latinoamericano 2008 del Grupo CLAHT⁷ recomienda la búsqueda de trombofilia hereditaria en mujeres con historia obstétrica de complicaciones vinculadas a insuficiencia placentaria.

Las Guías Italianas recomiendan realizar el screening de trombofilia en mujeres con PRE o MFI inexplicada⁸(Grado C).

Las Guías Holandesas y Británicas y las Guías del American College of Chest Physicians (ACCP) no mencionan el estudio de trombofilia hereditaria para PRE.⁹⁻¹¹

Recomendaciones:

-PRE menor a 24 semanas: solicitar FV Leiden y FII G20210A.

-PRE mayor a 24 semanas: solicitar FV Leiden, FII G20210A y proteína S.

En función del bajo nivel de evidencia para estas recomendaciones, el médico actuante podrá decidir qué estudios de trombofilia solicitará.

-Defectos de la fibrinólisis:

Una revisión sistemática constató asociación de PRE con déficit de factor XII¹². No se constató asociación con polimorfismos del inhibidor del activador del plasminógeno, aumento de la actividad de PAI ni con los polimorfismos de F XII y XIII.

Por el momento, ninguna de las guías incluye su valoración.

Tratamiento:

SAFE: ver capítulo de SAFE.

PRE y Trombofilia Hereditaria (TH): el tratamiento es controvertido. Hay estudios no randomizados vs placebo que evidencian beneficio de uso de HBPM en TH y PRE. Sin embargo, una Revisión Cochrane de 2010 no comprobó beneficio en el uso de HBPM o AAS en PRE sin presencia de SAFE¹³.

Las recomendaciones de las guías internacionales son diversas:

-Guías Italianas⁸: HBPM profiláctica anteparto para mujeres con PRE y FVL o FII G20210A heterocigotas, manteniendo la HBPM hasta 6 semanas de puerperio.

-Guías Holandesas, Guías Británicas y del ACCP: no indican tratamiento en TH y PRE⁹⁻¹¹.

Recomendaciones:

No hay evidencia que sustente el uso de HBPM profiláctica en pacientes con PRE y trombofilia hereditaria (FVL, F II G20210A y déficit de PS), con el objetivo de evitar los abortos. Queda a criterio del médico tratante su indicación en este contexto. (3 C)

PRE de causa no explicada:

Corresponden al 50% de las PRE. Los estudios ALIFE¹⁴ y SPIN¹⁵, prospectivos y randomizados, evaluaron el beneficio de tratamiento con AAS y/o HBPM en esta situación.

Las conclusiones son las siguientes:

ALIFE: AAS aislada o combinada con Nadroparina no mejoró la tasa de nacidos vivos en comparación con placebo.

SPIN: AAS y Enoxaparina en mujeres con 2 o más PRE de causa no explicada no mostró beneficio en prevención de una futura pérdida.

Es de destacar que en estos estudios no se evaluó la TH como causa de PRE.

Recomendación:

-No está indicado el uso de AAS o HBPM en PRE de causa inexplicada (1E).

Bibliografía:

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89:1603.
2. Ansari AH, Kirkpatrick B. Recurrent pregnancy loss. An update. *J Reprod Med* 1998; 43:806.
3. Tulandi T, Al-Fozan H, Lockwood C, Bars V. UpToDate. Definitions and etiology of recurrent pregnancy loss. Last literature update: Ago 2013.
4. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline N° 17. Revised May 2003.
5. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:541.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombosis: Risks and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia and pregnancy: a systematic review. Brit J Haematol* 2006; 132(2): 171-196.
7. Otero AM, Sarto A, Amigo MC, Mijares M, Amante de Guggiari P, De Lisa E, Chumpitaz Gloria, Meschengieser S. Trombofilia y embarazo: consenso del Grupo CLAHT. *Arch Med Interna (Montevideo)*;30(2/3):59-63, set. 2008.
8. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):e19-25.
9. Guideline recurrent miscarriage; The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG); 2007 Aug 06. 20p.
10. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H; British Committee for Standards

in Haematology. *Clinical Guidelines for testing for heritable thrombophilia*. Br J Haematol 2010 Apr;149(2):209-20.

11. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
12. Sotiriadis A, Makriganakis A, Stefos T, et al. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1146.
13. Kaandorp S, Di Nisio M et al. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2010.
14. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med* 2010 Apr 29; 362(17):1586-96.
15. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA, Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010 ;115(21):4162-7.

11) ROL DE LA ECOGRAFIA y ECODOPPLER COLOR EN PACIENTES CON TROMBOFILIAS

Dr. Marcelo De Agostini, Dra. Inés Alonzo, Dra. Rosario Morán, Dra. Cristina Cordano.

Consideraciones generales:

La vigilancia prenatal tiene como objetivo proporcionar información acerca de la salud fetal, para lo cual entre otros parámetros es fundamental el estudio de su crecimiento y hemodinamia.

La ecografía obstétrica hoy día, es una herramienta inocua, no invasiva y de bajo costo que nos permite la determinación y seguimiento de la biometría fetal en función de la edad gestacional, con la posibilidad de elaborar "curvas" de crecimiento.⁽¹⁻³⁾ En base a éstas, es posible la pesquisa precoz de la restricción del crecimiento fetal, que comprende aquellos fetos que no pueden alcanzar su potencial de crecimiento predeterminado (menor al P5) y se asocia a mayor morbi-mortalidad perinatal como ya ha sido ampliamente demostrado ⁽⁴⁾.

De los parámetros biométricos ecográficos, el "perímetro abdominal" ha demostrado ser el de mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la restricción de crecimiento fetal (RCF) ^(3,5,6) El estudio ecográfico se completa con la valoración del líquido amniótico y de la placenta (maduración, decolamientos, hematomas); elementos éstos que también pueden mostrar cambios cuando se altera la salud fetal.

El Eco-Doppler- Feto-Placentario, permite el estudio del flujo sanguíneo materno-fetal y de la circulación placentaria de forma no invasiva, inocua y reproducible. Su eficacia ha sido demostrada en el control del embarazo de alto riesgo obstétrico (EARO), logrando una reducción de la mortalidad perinatal del 49% vinculada a la hipoxia crónica, así como otras complicaciones y costos vinculados al embarazo y parto ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El Eco-Doppler-Feto-Placentario evalúa la circulación útero - placentaria (arterias uterinas y arteria umbilical) y circulación fetal arterial (arteria cerebral media (ACM)) y venosa (Ductus Venoso (DV), Vena Cava Inferior (VCI), Vena Umbilical (VU)) ^(10,11).

Las arterias uterinas sufren cambios propios del embarazo, que llevan a una disminución gradual de la impedancia en éstas hasta las 24 - 26 semanas logrando un flujo de baja resistencia que se mantiene normalmente por el resto de la gravidez. Son cambios patológicos los aumentos de la resistencia en estos vasos o la persistencia de Notch (incisión protodiastólica) del lado placentario o bilateral ⁽¹²⁾. Si bien la descripción original de los Notch los define (desaceleración de la onda de al menos 50 Hz por debajo de la velocidad sistólica máxima), en la práctica estos se valoran subjetivamente (se ven o no) y por tanto se interpreta como un signo cualitativo de la onda ⁽³⁾. Distintos autores han buscado su cuantificación; actualmente en la valoración de las arterias uterinas se recomienda usar el índice de pulsatilidad promedio entre ambas arterias siendo el punto de corte el p95 para la edad gestacional ⁽¹⁾⁽²⁾. La persistencia de Notch en el 3° trimestre es un elemento de alerta y por tanto de vigilancia de la salud fetal ⁽¹³⁾. Actualmente éste concepto está en revisión, otorgándole mayor importancia para la toma de decisiones al aumento del índice de pulsatilidad ⁽²⁴⁾.

El índice de pulsatilidad es el parámetro que valora mejor el aumento en la resistencia vascular placentaria, lo cual ha sido demostrado en múltiples estudios del síndrome preeclampsia (preE) - eclampsia. No hay estudios en pacientes con trombofilias pero en la práctica clínica se ven resultados similares a los que se presentan en pacientes con preeclampsia - eclampsia. Siguiendo las recomendaciones internacionales, se plantea el uso del promedio del índice de pulsatilidad en las arterias uterinas, considerando su elevación más que la presencia o ausencia de Notch ⁽⁴⁾.

La arteria umbilical conceptualmente evalúa la placenta. La insuficiencia placentaria se refleja en la disminución de los flujos de fin de diástole en éste vaso lo que corresponde a un aumento de la resistencia a nivel placentario; esto constituye un signo de hipoxia fetal y plantea la necesidad de vigilancia estricta. La ausencia de flujo de fin de diástole o el flujo reverso son indicadores que se asocian con una mortalidad perinatal elevada ^(11,14, 15). En los fetos con RCF de causa placentaria, es posible ver estas alteraciones de la onda de flujo en la arteria umbilical; siendo la elevación del índice de pulsatilidad el parámetro de seguimiento.

El feto ante la hipoxia crónica, reacciona poniendo en juego mecanismos compensadores con el fin de preservar órganos nobles. En estudios prospectivos, ha sido demostrado que éste

efecto protector alcanza su máxima intensidad 2 a 3 semanas antes de que se presenten alteraciones en el monitoreo fetal ^(11,14-16).

La aparición de vasodilatación en la ACM se considera un signo de alerta y vigilancia estricta. Cuando desaparece (retorna a valores de alta resistencia), se considera de alarma, dado que se corresponde con fetos graves con acidosis y riesgo de muerte fetal inminente. En la toma de decisiones obstétricas, se debe considerar la relación de los índices de pulsatilidad cerebro / umbilical. Este índice ha mostrado ser el mejor predictor de riesgo de morbi -mortalidad perinatal. La relación se altera antes que se altere alguno de sus componentes.

La alteración de los flujos venosos es un signo tardío y marca el agotamiento de los mecanismos compensadores, correspondiendo a acidosis, insuficiencia cardíaca y preceden a la muerte fetal. De las alteraciones venosas valoradas en el Doppler se destacan: flujos ausentes o reversos en VCI y DV lo cual representa un aumento del índice de pulsatilidad; y a nivel de la vena umbilical flujo pulsátil (esté último signo premortem). El hallazgo de un flujo alterado en cualquiera de estos vasos venosos se correlaciona con un PH < a 7.2. Las alteraciones en el ductus preceden en días la muerte fetal ^(8,17-20).

Vigilancia fetal y trombofilia:

Como se ha discutido a lo largo de la guía, no todas las "trombofilias" se asocian a complicaciones materno-perinatales por lo cual debe identificarse claramente aquéllas que requieren un control más estricto y eventualmente se beneficien de tratamiento médico. En nuestro medio las pacientes con trombofilia y mala historia obstétrica son generalmente consideradas de alto riesgo y por lo tanto son sometidas indefectiblemente a exhaustivo control de salud fetal. Sin embargo, esta conducta está basada en evidencia indirecta, extrapolada de estudios que demostraron asociación entre las pruebas de salud fetal y la morbimortalidad perinatal pero en poblaciones específicas (por ejemplo, RCF, síndrome Pre-E)⁽⁴⁾, no precisamente en poblaciones con trombofilia.

Se ha determinado que cuando la trombofilia se asocia con malos resultados obstétricos, como la presencia de RCF, la utilización de la ecografía Doppler tiene su máxima efectividad, aumentando el valor predictivo positivo y la posibilidad de detectar poblaciones con alteración de la salud fetal. Cuando estos estudios se utilizan en forma de tamizaje (por ejemplo, paciente con trombofilia pero en ausencia de alteraciones materno fetales clínicas) el valor predictivo positivo desciende dramáticamente y se pone en duda la efectividad del estudio.

La revisión bibliográfica actualizada a la fecha, nos demuestra que aún no existen publicaciones que nos permitan realizar recomendaciones basadas en buena evidencia y con un claro beneficio.

En cuanto al manejo del tratamiento con anticoagulantes y el control mediante Eco-Doppler-Feto- Utero-Placentario, se han publicado estudios observacionales y experimentales muy limitados (en calidad y en tamaño muestral) que han sugerido que el

tratamiento con anticoagulantes logra una mejora de los diferentes parámetros hemodinámicos a nivel de la arterial umbilical ⁽²¹⁻²³⁾ sin identificar beneficios clínicos relevantes.

A nivel internacional no existen guías clínicas específicas para el seguimiento ecográfico ni con Doppler-Feto-Placentario de los embarazos complicados con trombofilia.

Las evidencias relacionadas al control de la salud fetal y extrapolada de poblaciones de alto riesgo obstétrico nos permiten clasificarla como evidencia de buena calidad asociada con beneficio (1A y 1B).

Sin embargo, el uso de la ecografía Doppler en pacientes para guiar el tratamiento anticoagulante se basa en recomendaciones de experto sin evidencia suficiente para aconsejar ni desaconsejar su uso, por lo cual deberá ser evaluado por el clínico tratante.

Conclusiones:

El ecodoppler fetoplacentario es un elemento útil en la valoración de la salud fetal, principalmente en embarazos de alto riesgo obstétrico. (1).

La persistencia de Notch en el 3° trimestre es un elemento de alerta y por tanto de vigilancia de la salud fetal (2).

Actualmente este concepto está en revisión, otorgándose mayor importancia para la toma de decisiones al aumento del índice de pulsatilidad más que a la existencia de Notch.

La aparición de vasodilatación en la ACM se considera un signo de alerta y vigilancia estricta fetal. En la toma de decisiones obstétricas, se debe considerar la relación de los índices de pulsatilidad cerebro / umbilical

La alteración de los flujos venosos fetales es un elemento tardío⁽¹⁾.

La solicitud de ecodoppler feto placentario en pacientes con trombofilia aislada no ha demostrado mejores resultados perinatales, sin embargo cuando se asocia con la presencia de RCF presenta su máxima efectividad en la detección de alteraciones de la salud fetal.

Edad gestacional para inicio de pesquisa con ecodoppler feto-placentario: para algunos autores debería iniciarse a partir de las 28 semanas (3), ya que una alteración a esta edad gestacional tendría implicancia patológica

Podría iniciarse a partir de las 26 semanas, sabiendo que a esta edad gestacional, pueden existir cambios normales hemodinámicos que pueden generar errores en la interpretación y la consiguiente iatrogenia⁽³⁻⁴⁾.

A nivel internacional no existen guías clínicas específicas para el seguimiento ecográfico ni con Doppler-Feto-Placentario de los embarazos complicados con trombofilia.

El uso de la ecografía doppler para guiar el tratamiento anticoagulante se basa en recomendaciones de experto sin evidencia suficiente para aconsejar ni desaconsejar su uso, por lo cual deberá ser evaluado por el clínico tratante.

Bibliografia

- 1) Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small for date foetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* 1971 Nov;2(7732):1002-6.
- 2) Fescina RH, Ucieda FC, Cordano MC, Nieto F, Tenzer SM, López R. Ultrasonic patterns of intrauterine foetal growth in a Latin American Country. *Early Hum Dev* 1982 Jul;6(3):239-48.
- 3) Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. *Guideline No.31*. London UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.
- 4) Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 Mar;99(3):490-6.
- 5) Cordano MC, Compte E, Bessis R, Papiernik E. Longitudinal follow-up of 100 patients at risk of intrauterine growth retardation: comparison of diagnosis in two periods. *J Perinat Med* 1988;16(1):61-6.
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine Growth Restriction. *ACOG Practice Bulletin*. 12. Washington DC: ACOG; 2000.
- 7) Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurements of fetal head to abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975 Sep;82(9):689-97.
- 8) Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007529.
- 9) Cnossen JS, Morris RK, ter RG, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
- 10) Gagnon R, Van den Hof M. The use of fetal Doppler in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can* 2003 Jul;25(7):601-14.
- 11) Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Dec;18(6):571-7.
- 12) Becker R, Vonk R. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: depth of notch gives information on probability of adverse pregnancy outcome and degree of fetal growth restriction in a low-risk population. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(2):78-86.
- 13) Harrington K, Cooper D, Less C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of the pre-

eclampsia placental abruption, or delivery of a small for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Mar;7(3):182-8.

14) Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Feb;23(2):119-25.

15) Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Aug;32(2):160-7.

16) Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Dec;18(6):564-70.

17) Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Sep;152(1):3-12.

18) Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Feb;37(2):135-42

19) Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Sep;159(3):559-61.

20) Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Mar;170(3):796-801.

21) Yu YH, Shen LY, Wang ZJ, Zhang Y, Su GD. [Effect of heparin on umbilical blood flow in patients with fetal growth retardation]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004 Apr;24(4):423-5.

22) Chu HN. Effect of heparin on the ratio of peak systolic to least diastolic flow velocity of umbilical artery at second-trimester pregnancies. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005 Feb;40(2):109-11.

23) Magriples U, Ozcan T, Karne A, Copel JA. The effect of anticoagulation on antenatal ultrasound findings in pregnant women with thrombophilia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Jan;19(1):27-30.

24) Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2012; 77(3): 235 - 242

25) Doppler ultrasound of the uterine arteries in 20 to 23 weeks: Depth of Notch provides information on the likelihood of adverse pregnancy outcomes and the degree of fetal growth restriction in a low risk population. Becker R. • Vonk R. Fetal Diagn Ther. 2010;27(2):78-86

26) Campbell y col . New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet 1983;26:675.

27) ISUOG practice guideline: use of Doppler ultrasonography in obstetric. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 233-239

28) Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD007529.

12) Anestesia regional en la paciente embarazada antiagregada y/o anticoagulada.

Dras.: D. Mussio, P. Turcatti, V. Castro.

Prof. Agdo. Departamento de Anestesiología, Dr. Carlos Alvarez.

Las pacientes que reciben antiagregantes y/o anticoagulantes y son candidatas a anestesia regional, tienen mayor riesgo de desarrollar hematoma espinal (HE), por lo que la aplicación de estas técnicas debe seguir un criterio riguroso de riesgo/beneficio.

El HE tuvo una incidencia históricamente baja hasta la década del noventa en que posterior a la incorporación de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se produce un alarmante aumento de su incidencia. De 1 hematoma espinal cada 150.000 - 200.000 técnicas regionales se llegó a 1 x 3000-5000 en la población sometida a cirugía ortopédica. La incidencia en la actualidad es desconocida.

Los factores de riesgo frecuentemente involucrados en el desarrollo de un hematoma espinal son los siguientes:

- 1) Coagulopatías (ya sea por patologías o por efecto farmacológico)
- 2) Técnica regional utilizada: la técnica más frecuentemente involucrada fue la peridural continua con catéter. El aumento de la incidencia secundario a la técnica peridural, no sólo se explica por el uso de agujas de mayor diámetro, sino también por el uso de catéteres peridurales que quedan ubicados en un lugar que posee abundantes plexos venosos. Los catéteres peridurales no sólo pueden traumatizar vasos directamente, sino que también originar desprendimiento de coágulos, secundario a pequeños desplazamientos, lo que puede aumentar el riesgo de hematoma, en pacientes con alteración de la hemostasia. Es importante destacar que casi la mitad de los hematomas asociados a Anestesia Peridural continua, han ocurrido en relación al retiro del catéter, por lo que se establece que este evento no es del todo inocuo y es de exclusiva responsabilidad del Anestesiólogo.
- 3) Punción traumática (hemorrágica), punción dificultosa

- 4) Patologías o anomalías anatómicas: la patología en sí no constituye un mayor riesgo, pero sí el hecho de realizar una punción más traumática, en pacientes que están bajo acción de antiinflamatorios y que a la vez poseen un canal medular más estrecho, condición que produciría compresión medular más precozmente
- 5) Edad avanzada
- 6) Sexo femenino

El cuadro clínico de un HE es variable, ya que el orden de aparición de síntomas no siempre es igual y no siempre están todos presentes: dolor lumbar tipo radicular que generalmente es muy intenso y no cede con medidas analgésicas habituales, déficit motor, déficit sensitivo, disfunción vesical. EL diagnóstico se realiza por Resonancia Nuclear Magnética. El tratamiento que hasta el momento ha demostrado ser más eficaz es la descompresión por laminectomía. Los resultados neurológicos dependen de la rapidez con que se desarrolle la compresión, del tamaño y extensión del hematoma, del compromiso neurológico existente y lo más importante, del tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el momento de la descompresión. Este período no debería superar las 8 horas ya que la mayoría de los pacientes que han evolucionado favorablemente desde el punto de vista neurológico se han descomprimido en ese período.

Terapia antiplaquetaria

Múltiples estudios a gran escala han demostrado la relativa seguridad de bloqueo neuroaxial en combinación con el tratamiento antiplaquetario. El CLASP (Collaborative Low - Dose Aspirin Study in Pregnancy) (1) incluyó 1422 pacientes obstétricas de alto riesgo a las que se les administró 60 mg de aspirina al día y se sometieron a la anestesia epidural sin secuelas neurológicas. Los estudios de Horlocker et al, (2,3) de aproximadamente 1000 pacientes en cada estudio, no mostraron hematomas espinales, aunque se observó sangre durante la colocación del catéter o la aguja en el 22% de los pacientes. Un estudio posterior en pacientes que se encontraban en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se sometieron a bloqueo neuroaxial no desarrollaron hematoma intraespinal. (4)

Por lo cual se concluye que el bloqueo neuroaxial se puede realizar de manera segura en los pacientes que toman aspirina o AINE y en pacientes que toman inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) -2.(5)

Actualmente la monitorización de la función plaquetaria mediante tiempo de sangría, no es considerada útil para evaluar función plaquetaria en pacientes bajo acción de aspirina ya que no predice riesgo de hemorragia. Las recomendaciones provenientes de la Sociedad Americana de Anestesia Regional (ASRA) consideran que la asociación de anestesia/analgesia neuroaxial (ANA) e inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, no constituye mayor riesgo para hematoma espinal, ya sea anestesia raquídea o peridural, por lo que no existen recomendaciones específicas en cuanto a intervalos de seguridad de suspensión de estos fármacos (Grado 1 A).

Guías provenientes de sociedades europeas son un poco más rígidas ya que creen que existe mayor riesgo de hemorragia, por lo que sugieren por lo menos un intervalo libre de aspirina de tres días antes de realizar anestesia neuroaxial o retiro de catéteres epidurales post cirugía o parto.

Los pacientes que están bajo efecto de aspirina u otros AINE y además reciben otra droga que altere la coagulación en el período perioperatorio, no deberían recibir ANA ya que se potencia el efecto anticoagulante y existe mayor riesgo de hematoma espinal (Grado 2C).

Otros Antiplaquetarios (categoría B en embarazo):

En caso excepcional de uso de Clopidogrel o Ticlopidina, se sugiere realizar ANA una vez recuperada la función plaquetaria, lo que se logra suspendiendo *Ticlopidina* (Plaquetic ®) 10-14 días y *Clopidogrel* (Plagrel ®) 7 días. Si una paciente está bajo acción de Clopidogrel y se desea realizar ANA entre los 5 y 7 días de suspendido el fármaco se debería documentar la normalización de la función plaquetaria (Grado 1C).

Heparina

HBPM en el período preoperatorio (5):

Si un paciente está bajo acción de HBPM en el período preoperatorio debe asumirse una alteración de la coagulación y no debería practicarse ANA hasta 10-12 hrs. de la última dosis profiláctica y 24 hrs después, si se trata de dosis terapéuticas (Enoxaparina 1mgr/Kg cada 12 horas, Enoxaparina 1,5mgr/Kg al día) (Grado 1C). No debería realizarse ANA si se ha administrado HBPM 2 hrs. antes, ya que coincide con el pico de la concentración plasmática (4,5) (Grado 1A). Con respecto a la técnica elegida, las guías no hacen mención a técnicas continuas en pacientes con administración de HBPM en el período preoperatorio, sugiriendo realizar anestesia en dosis únicas (anestesia raquídea).

HBPM en el período postoperatorio: pueden recibir ANA en forma más segura, ya sea técnicas de dosis únicas como técnicas continuas. Las guías se rigen según el esquema de terapia involucrado.

Esquema de dos dosis al día: Los pacientes que recibirán dos dosis de HBPM al día poseen mayor riesgo de HE, por lo que la primera dosis debería ser administrada no antes de 24 hrs independientemente de la técnica involucrada y en presencia de adecuada hemostasia quirúrgica. Los catéteres peridurales deberían ser retirados antes de la primera dosis, la que puede ser administrada 2 hrs. después (Grado 1C).

Esquema de una dosis diaria: cuando la HBPM se administra una sola vez día, la primera dosis puede darse 6 a 8 hrs después de realizada la ANA. Los catéteres pueden mantenerse en forma más segura, teniendo presente que deben retirarse 10 a 12hrs después de la última dosis, pudiendo administrar la siguiente dosis 2 hrs después (Grado 1C).

Los pacientes bajo acción de otra droga con efecto anticoagulante como antiplaquetarios o anticoagulantes orales y que además recibirá HBPM poseen mayor riesgo de HE, por lo que se recomienda **NO realizar ANA** en este grupo de pacientes, independientemente del esquema o dosis de HBPM administrada (Grado 1 A).

Independientemente del esquema involucrado los pacientes que sufran punciones traumáticas tienen mayor riesgo de HE, por lo que el inicio de la terapia debería ser postergada por 24 hrs (Grado 2C) (4,5).

Tabla esquema de las Guías/Recomendaciones de anestesia neuroaxial (ANA) en pacientes con trombopprofilaxis.

AAS (ácido acetil salicílico)	SIN RECOMENDACIONES (por opinión de expertos se plantea suspender 3 días previos a ANA).
Otros AINES	SIN RECOMENDACIONES
CLOPIDROGREL	SUSPENDER 7 días
HBPM dosis terapéuticas	Realizar la ANA 24 hs después de la última dosis
HBPM dosis profilácticas	Realizar la ANA 12 hs después de la última dosis
FONDAPARINA	SUSPENDER 36 hs ANTES DE LA ANA

BIBLIOGRAFIA:

1- CLASP (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy). Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia. Among 9364 pregnant woman. Lancet 1994; 343: 619-629.

2- Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia. Anesth Analg 1990; 70: 631-634.

3- Horlocker TT, Weder DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. Anesth Analg 1995; 80: 303-309.

4- Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraft Z, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications under going epidural steroid injection. Anesth Analg 2002; 95: 1691-1697.

5- Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient; defining the risk (the second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth. Pain Med 2003; 28: 172-197

ANEXO.

Recomendaciones finales:

Infartos placentarios:

- En presencia de mala historia obstétrica e infarto placentario, considerar estudio de AAF (4C).
- No existe evidencia para sugerir estudio de otras trombofilias.

RCF:

- Considerar estudio de AAF en caso de pretérminos con RCF (3C)
- Considerar estudio de FVL y G20201A en caso de RCF severos (4C)

Homocisteinemia:

- Considerar estudio de Homocisteinemia basal frente a antecedentes de PRE o PreE (4C).
- En embarazo se contraindica la postcarga con metionina.

Estudio de Trombofilia Hereditaria frente a inicio de anticonceptivos hormonales (ACH):

- Se sugiere estudio de TFH previo al inicio de ACH combinados en pacientes con antecedentes personales o familiares (1er grado < 50 años) de ETEV. (1A)
- Contraindicación formal de todos los ACH combinados en pacientes portadoras de TH alto riesgo (Déficit proteína S, C, AT). (2B)
- No se recomienda el uso de ACH combinados en TH de riesgo moderado (FV Leiden, P20210A hetero). (2B)
- El DIU liberador de hormonas en pacientes con TH de riesgo moderado no está contraindicado. (2B)
- En TH de alto riesgo trombótico se recomienda el uso de métodos no hormonales (DIU liberador de hormonas no estudiado). (2B)

PreEclampsia:

- No se recomienda el screening sistemático de Trombofilia Hereditaria (TH) en pacientes con Pre-E. (2C)
- No se recomienda el uso de HBPM a mujeres con antecedentes personales de Pre-E.
- Para mujeres con factores de alto riesgo de Pre-E se recomienda el uso de AAS 75-100 mg día comenzando entre las 12 y las 16 semanas y continuar hasta el parto (1B). Las guías canadienses recomiendan el uso de AAS 75-100 mg/día en la noche, comenzando pre-embarazo o al diagnóstico del embarazo pero previo a la semana 16 (1B) y continuando el tratamiento hasta el parto (1A).
- En toda paciente con antecedentes de PreE, suplementar con Calcio 1 g/día a aquellas que

consumen menos de 600 mg de calcio diario. (1A).

DD, LipoA y FVIII:

No se recomienda su estudio frente a mala historia obstétrica. (se mantienen iguales recomendaciones que en pautas 2011)

Ecodoppler fetoplacentario:

- No existen guías clínicas específicas para el seguimiento con Eco Doppler FP en embarazadas con trombofilia.
- Se recomienda control con Eco doppler FP frente a la presencia de RCF.
- No existe evidencia para indicar o modificar tratamiento anticoagulante según resultados de Eco doppler FP.
- De solicitarse EcoDoppler FP debe ser realizado luego de la semana 26 o 28 de la gestación.

PRE y TH:

-Frente a antecedentes de PRE menor a 24 semanas: se recomienda solicitar FV Leiden y FII G20210A.

- Frente a antecedentes PRE mayor a 24 semanas: se recomienda solicitar FV Leiden, FII G20210A y proteína S. (3C)

-No hay evidencia que sustente el uso de HBPM profiláctica en pacientes con PRE y trombofilia hereditaria (FVL, F II G20210A y déficit de PS), con criterio de evitar esta complicación. Queda a criterio del médico tratante su indicación en este contexto. (3C)

-No hay evidencia para el uso de AAS o HBPM en PRE de causa inexplicada (1E). Su indicación empírica queda a criterio del médico tratante.

Recomendaciones en SAFE:	
Situación clínica	Conducta en embarazo y puerperio
Antecedente de trombosis	Profilaxis con dosis ajustada de Heparina más AAS 100mg (2C) en embarazo y en puerperio por un mínimo de 6 semanas. O a largo plazo (Warfarina).
Antecedente de aborto tardío (>10s)	HBPM o HNF a dosis profiláctica o intermedia en embarazo y puerperio. Asociado AAS 100mg/día.

Antecedente de PRE (más de 2 o 3 AE<10s) sin trombosis previa.	HBPM o HNF profiláctica más AAS en embarazo (1B). Profilaxis en puerperio por 6 semanas mínimo.
Antecedente de pretérminos < de 34s por Pre-E severa /Eclampsia o RCF.	AAS (2C) o AAS más HBPM en embarazo y profilaxis en puerperio.
AAF sin criterios clínicos de SAF	Control. Valorar según caso particular en base a criterio clínico: AAS o AAS más HBPM.

Esterilidad y técnicas de reproducción asistida (TRA)/Recomendaciones:

(grados de recomendación 3/4C)

En mujeres con antecedentes de PRE, óbito, pre-eclampsia severa o precoz, antecedentes personales (AP) y/o familiares (AF) de trombosis, que serán estimuladas para FIV/ICSI se recomienda evaluar trombofilias (FVL, G20210A y Anticuerpos antifosfolípidos/AAF) dado que el hiperestrogenismo propio de estas terapéuticas podrían favorecer las trombosis.

Se recomienda estudiar TH y AAF en caso de SHO.

En mujeres con bajo riesgo de trombosis se recomienda uso de HBPM profiláctica luego de la punción (TRA) o de SHO.

Frente a TRA y AP de TH y/o AAF se recomienda el uso de HBPM a dosis profiláctica.

No hay evidencia aun que demuestre el momento óptimo de inicio: si es al inicio de la estimulación, luego de la punción o luego de la transferencia embrionaria. En caso de iniciar HBPM con la estimulación, debe suspenderse 24 horas antes de la punción y retomarla 24 horas después.

En mujeres con fallo de implantación se recomienda evaluar trombofilias.

No se recomienda el screening de trombofilias en las pacientes con esterilidad o que sean sometidas a TRA, sin AP y/o AF que justifiquen su estudio.

Recomendaciones de anestesia neuroaxial (ANA) en período grávido puerperal bajo tromboprofilaxis, o antiagregadas.

AAS (ácido acetil salicílico) 75 mg a 100mg	La asociación de ANA y AAS, no constituye mayor riesgo para hematoma espinal (1A)
HBPM a dosis profilácticas	Realizar la ANA 12 hs después de última dosis (1C)

Dosis de Heparinas:

Dosis profilácticas de HBPM	Enoxaparina: 40 mg s/c día Nadroparina: 0,4 cc s/c día
Dosis profilácticas de HNF	5000 UI s/c cada 12 horas
Dosis intermedias de HBPM	40 mg s/c cada 12 hs
Dosis intermedias de HNF	7500-10.000 UI s/c cada 12 hs
Dosis ajustadas de HBPM	1 mg/kg s/c cada 12 hs
Dosis ajustadas de HNF	Cada 12 horas ajustada al aPTT (2 veces el control)
Anticoagulación post parto	Warfarina v/o ajustada a INR 2-3, por 6 semanas

Algoritmo Diagnóstico de Enfermedad Tromboembólica Venosa.

Situación clínica	D-dímeros	Eco Doppler venoso MMII	Venografía por RMN	Centello pulmonar I/P	Angio TC	RxTx
Baja sospecha de TVP	Opcional, alto VPN.	Si negativo: repetir al 3° y al 7° día				
Alta sospecha de TVP	No	Si	Si Eco Doppler negativo (TVP ilíaca).			
Baja sospecha de TEP	Opcional alto VPN	Si 1° estudio en sospecha de TEP Si positivo no se requieren más estudios e inicia anticoagulación				Opcional.
Alta sospecha de TEP	No	Si 1° estudio en sospecha de TEP Si positivo		Si está disponible podría ser de	Si centello dudoso o Rx Tx anormal.	Si. Puede definir si AngioTC

		no se requieren más estudios e inicia anticoagulación		elección o si Rx Tx es normal.		o centello
--	--	---	--	--------------------------------	--	------------

<u>ACH disponibles en Uruguay</u>	<u>TIPO</u>	<u>EE</u>	<u>ESTROGENOS</u>	<u>PROGESTERONA</u>	<u>PRESENTACION</u>	<u>MARCA</u>	<u>OBSERVACIONES</u>								
ACO 2da Generación	Monofásico	EE altas dosis	EE2 50 mcg	Levonogestrel 0,25 mg		NEOGYNO N									
		EE bajas dosis	EE2 20 mcg	Levonogestrel 0,1 mg	21 comp 28 comp (A TABLA 3. Algoritmo Diagnóstico de Enfermedad Tromboembólica Venosa.	APRIL FEMEXIN MINIPIL									
					<table border="1"> <tr> <th>Situación clínica</th> <th>D-dí</th> </tr> <tr> <td>Baja sospecha de TVP</td> <td>Opción alto</td> </tr> <tr> <td>Alta sospecha de TVP</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Baja sospecha de TEP</td> <td>Opción alto</td> </tr> </table>	Situación clínica	D-dí	Baja sospecha de TVP	Opción alto	Alta sospecha de TVP	No	Baja sospecha de TEP	Opción alto		
Situación clínica	D-dí														
Baja sospecha de TVP	Opción alto														
Alta sospecha de TVP	No														
Baja sospecha de TEP	Opción alto														

					Alta sospecha de TEP	No	
					pril 28)		
			EE2 30 mcg	Levonogestrel 0,15 mg	21 comp	MICROGYNON NORGESTREL PLUS SINUVOL	
	Trifásico		EE2	Levonogestrel	21 comp 6 comp - 50/30 mcg 5 comp - 75/40 mcg 10 comp - 125/30 mcg	TRIQUILAR	
ACO 3ra Generación	Monofásico	EE2 dosis bajas	EE2 15 mcg	Gestodeno 0,06 mg	24 comp	MIRELLE SECRET 28	Reducida actividad androgénica. Mejor control ciclo. Disminuye hiperprolactinemia.

			EE2 20 mcg	Gestodeno 0,075 mg	21 comp	FEMIANE MINIFEM	Reducida actividad androgénica. Mejor control ciclo. Disminuye hiperprolactinemia.
			EE2 20 mcg	Desogestrel 0,15 mg	21 comp	MERCILO N	Reducida actividad androgénica. Mejor control ciclo. Disminuye hiperprolactinemia
			EE2 30 mcg	Gestodeno 0,075 mg	21 comp	EVACIN GYNERA	Reducida actividad androgénica. Mejor control ciclo. Disminuye hiperprolactinemia
			EE2 30 mcg	Desogestrel 0,15 mg	21 comp	MARVELO N	Reducida actividad androgénica
			EE2 20 mcg	Levonogestrel 0,075 mg	21 comp	BIOFEM	
			EE2 35 mcg	Norgestimato 0,25 mg	21 comp	CLiest	
			EE2 30 mcg	Drospiridona 3 mg	21 comp	DIVINA 21 UMMA YASMIN DAMSEL YAXFEMI CARE	Disminuye síndrome premenstrual y náuseas. Disminuye retención de fluidos y ACNE

			EE2 20 mcg	Drospiridona 3 mg	28 comp (24 comp + 4 comp placebo)	DIVA YAZ DAMSELLA YAXIBELLE	Disminuye síndrome premenstrual y náuseas. Disminuye retención de fluidos y ACNE
			EE2 30 mcg	Dienogest 2 mg	21 comp	BELLAFACE FLORENCE	Dismenorrea, endometriosis, antiandrógena.
	Bifásico		EE2	Desogestrel 0,15 mg	28 comp 21 comp 0,02/0,15 5 comp 0,01/ 2 comp placebo	NEOLETTE	Reducida actividad androgénica
	Trifásico		EE2	Gestodeno	21 comp 10 comp 0,03/0,1 6 comp 0,03/0,05 5 comp 0,04/0,07	TRIEVACIN	Reducida actividad androgénica. Mejor control del ciclo
			EE2	Norgestimato	21 comp 0,035/0,18 0,035/0,215 7 comp 0,035/0,250	TRIDETTE	Reducida actividad androgénica. Disminuye ACNE, y hiperprolactinemia.
			Estradiol 3/2/1 mg	Dienogest 2/3 mg	26 comp 2 comp E2 3 mg DNG 0 mg 5 comp E2 2 mg	QLAIRA RUBI	

					DNG 2 mg 17 comp E2 2 mg DNG 3 mg 2 comp E2 1mg DNG 0 mg		
ANTIANDROGENO			EE2 0,035 mg	Ciproterona 2 mg	21 comp	DIANE 35 GENODERM	
PROGESTINICOS	Comp			Desogestrel 75 mcg	28 comp	CARMIN	
	Comp			Linestrenol 0,5 mg	28 comp 35 comp	EXLUTON (28) LINOSUN (35)	
	Comp			Levonogestrel 30 mcg	35 comp	POSTLAC	
EMERGENCIA	Comp			Levonogestrel postcoital	2-4 comp: 0,75 mg 1 comp 1,5 mg	EVITAREM NORGESTREL MAX POSTINOR 2 PRIKUL SECUFEM SECUFEM PLUS (1,5) POSTDAY (1,5)	
PARENTERAL	Ampolla		Estradiol 5 mg	Noretisterona 50 mg	1 amp = 1 ml	MESIGYN A	

						NOFERTIL	
TRANSDERMICO	Parche		EE2 0,75 mg	Norelgestromin 6 mg	3 parches (1 x semana)	EVRA	Libera 150 mcg de norgestrel y 20 mcg de estradiol / día.
INTRAVAGINAL	Anillo		EE2 2,7 mg	Etonogestrel 11,7 mg	1 anillo	NUVARIN G	Libera EE2 15 mcg y etonogestrel 120 mcg /día.
INTRAUTERINO	DIU			Levonogestrel	1 DIU	MIRENA	Libera 20 mcg/día.
SUBDERMICO	Implante			Etonogestrel 68 mg	1 implante (duración 3 años)	IMPLANO N	
ESPERMICA	Óvulos				10 óvulos	METICEL	NONOXINOL

Valores de referencia - PROTEINA S LIBRE EN PLASMA

Unidades	Mujer NO Embarazada	Primer trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre
%	70 - 140	34 - 133	19*- 113	20*- 65

* límite inferior de normalidad para Proteína S antigénica han sido definidos en 29% para el segundo trimestre y en 23% para el tercer trimestre

Modificado de

<http://www.perinatology.com/Reference/Reference%20Ranges/Protein%20S,%20free.htm>

m

accedido junio2014

CADA LABORATORIO DEBE CALCULAR SUS PROPIOS VALORES DE REFERENCIA, PARA LA TECNICA UTILIZADA
