



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

HEPARINA Y REPRODUCCIÓN

Carmen Rodríguez-Rubio Corona

05/12/2018

INTRODUCCIÓN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el grupo de medicamentos de elección para el tratamiento y la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo y el puerperio. No obstante, en los últimos años se han venido utilizando durante los tratamientos de reproducción para la prevención de abortos de repetición y el fallo de implantación, sin que exista una evidencia clara de la efectividad del uso de las mismas en este ámbito. El planteamiento de su uso durante o después de la obtención de ovocitos o en la transferencia de embriones se basa en que ésta podría mejorar el ambiente intrauterino gracias a la mejora de la decidualización con una activación de los factores de crecimiento y un perfil de expresión de citoquinas en el endometrio que podría ser favorable para la implantación del embrión y el futuro embarazo. No obstante, es importante tener en cuenta que el uso de heparina no está exento de riesgos ni costes sanitarios.

Por todo lo anterior la heparina se ofrece a menudo a las parejas como un complemento en un intento de mejorar las tasas de nacimientos vivos, presuponiendo su efecto por la mejora de la implantación. Los clínicos están usando heparina como un complemento basándose en la plausibilidad biológica más que en la evidencia demostrada de eficacia in vivo.

Aspectos biológicos de la heparina en el tracto genital

La implantación es un proceso complejo y dinámico que implica la coordinación de diversas relaciones a nivel intra e intercelular. La interacción entre el embrión en desarrollo y el endometrio todavía no se comprende completamente; sin embargo, podría ser que la heparina pudiera modular potencialmente muchos de los mecanismos conocidos que subyacen a la implantación exitosa del embrión en desarrollo. Tradicionalmente, se creía que el papel de la heparina en el embarazo temprano estaba en la prevención de la coagulación sanguínea durante la implantación y la placentación en mujeres con trombofilia hereditaria y adquirida. Sin embargo, trabajos más recientes sugieren un posible papel terapéutico de la heparina en otros mecanismos fundamentales para la implantación. Tanto la heparina no fraccionada (HNF) como la HBPM pueden modular el proceso de decidualización, preparando las células del revestimiento de la matriz para el futuro embarazo.

Las **interacciones biológicas** de la heparina con el tracto genital son:

- Los heparán sulfato proteoglicanos se expresan a lo largo del tracto reproductivo y están involucrados en la regulación del ciclo del endometrio y la estabilización del trofoblasto al unirse a proteoglicanos trofoblásticos.
- Aumenta la expresión del factor de crecimiento epidérmico unido a la heparina (HBEGF) que se expresa en la placenta y que está relacionado con una correcta invasividad del trofoblasto, y de la transformación de las arterias espirales, proporcionando una correcta hemostasia placentaria.
- Inhibición de la actividad excesiva del sistema del complemento en el síndrome antifosfolípido, con disminución de la adhesión leucocitaria y menor daño tisular, además de mejorar la decidualización.
- Efecto inhibitorio sobre las citoquinas proinflamatorias inducidas por liposacáridos (TNF-alfa, interleuquinas 6, 8 y 1-beta) modulando la respuesta inflamatoria.
- Aumenta el nivel libre de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) I y II, lo que aumenta la invasión del trofoblasto.

- Induce la transcripción de las metaloproteinasas del útero que regulan las interacciones entre las células, ayudando a la ruptura de la membrana basal de la decidua, lo cual facilita la infiltración del trofoblasto.

ABORTOS DE REPETICIÓN

El aborto de repetición (AR) se define como la pérdida espontánea de dos o más gestaciones de forma consecutiva o no, antes de la 24ª semana de gestación (ESHRE, 2017). Cabe señalar que los avances en la atención neonatal han dado como resultado que un pequeño número de neonatos sobrevivan al parto antes de las 24 semanas de gestación y que por ello se ha modificado esta definición.

Sin embargo, esta definición es muy variable en la literatura y existe controversia sobre el número mínimo para iniciar un estudio de abortabilidad.

El AR es un problema reproductivo multifactorial, siendo las alteraciones cromosómicas la causa más frecuente de pérdida gestacional tanto en abortos esporádicos como en recurrentes. Se estima que menos de un 5% de las mujeres van a experimentar dos pérdidas consecutivas de embarazo y sólo el 1% tres pérdidas consecutivas o más. En general, aproximadamente el 50% de los casos de AR no presentan una etiología definida, aún luego de una evaluación exhaustiva. En principio, los estudios del AR deben enfocarse en la búsqueda de factores relacionados con la edad (trastornos cromosómicos), anomalías uterinas, alteraciones hormonales y metabólicas, infecciones, calidad espermática, trombofilias y cariotipo de la pareja.

La desesperación tanto de la pareja con AR como del especialista puede promover en algunas situaciones la adopción de investigaciones innecesarias e intervenciones de beneficio no comprobado.

Trombofilia y abortos de repetición

En términos sencillos puede definirse a las trombofilias como trastornos de la sangre que predisponen a la generación de trombosis. Se clasifica a dichas trombofilias en hereditarias o adquiridas.

Trombofilias adquiridas: Sd. de Anticuerpos antifosfolípidos (SAF)

La trombofilia adquirida se asocia a la presencia de autoanticuerpos y por lo tanto se encuentra, en ocasiones, relacionada con enfermedades autoinmunes. Éstos son los denominados anticuerpos antifosfolípidos (Ac AFLs) relacionados con el SAF, el cual además de predisponer a la trombosis, está relacionado a malos resultados obstétricos en relación a daño placentario. De hecho, la relación con el aborto recurrente o la muerte fetal intrauterina es uno de los criterios clínicos diagnósticos del SAF (tabla 1).

Tabla 1: Criterios Clínicos y de laboratorio para diagnóstico de SAF (Trombofilia adquirida). * Al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS DE LABORATORIO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticoagulante Lúpico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Muerte fetal \geq 10 sem (feto morfológicamente sano) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac Anti Cardiolipinas IgG e IgM (>40U ó > Percentil 99)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Abortos Espontáneos consecutivos <10sem (excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas o causas cromosómicas paternas o maternas) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac Anti β2-Glicoproteína I (IgG e IgM > Percentil 99)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parto prematuro < 34 sem debido preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria 	

Estudios llevados a cabo en animales y tejidos sustentan la relación causal entre la presencia de Ac AFLs y los AR. Los Ac AFLs han sido asociados con la activación del complemento, reducción de Anexina 5 y daño tisular a nivel placentario.

La **Anexina 5** normalmente se expresa altamente en la superficie apical de la capa de sincitiotrofoblasto, la interfaz entre las circulaciones materna y fetal, y

es necesaria para la integridad de la placenta. Forma una red bidimensional que previene las reacciones de coagulación y contribuye así al mantenimiento de la fluidez de la sangre en la placenta. Se ha demostrado que en el SAF hay una reducción significativa en la proteína anticoagulante de origen natural Anexina 5 en las superficies de las vellosidades placentarias.

SAF: Tratamiento

Se ha demostrado que las pacientes con SAF mejoran los resultados gestacionales después de la terapia antitrombótica. Una revisión Cochrane (2005) y varios meta-análisis que evaluaron pacientes con aborto recurrente y Ac AFLs positivos, concluyeron que el uso combinado de AAS y heparina de bajo peso molecular mejora las tasas de nacido vivo en comparación con el uso de solo AAS o el placebo, con un nivel de evidencia 1A. No obstante, entre un 20 y un 30% de este subgrupo de mujeres no responde al tratamiento.

Una vez realizado el diagnóstico correcto de AR y SAF (Tabla 1) se recomienda indicar AAS a bajas dosis (100 mg) preconcepcional y HBPM (se recomienda frente a la heparina no fraccionada) a dosis profilácticas (40 mg/día sc) desde la BHCG positiva.

En términos generales podría suspenderse la HBPM cercana a la fecha del parto (ej.: semana 36) y el AAS, al menos 10 días antes de la fecha probable de parto. Estas son recomendaciones generales debiendo ser adecuadas a cada paciente, y en conjunto con el obstetra.

Trombofilias hereditarias

Se habla de trombofilia hereditaria cuando se presenta una mutación en algún gen o genes que codifican para factores de la coagulación, o para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación, o en el sistema fibrinolítico. Estas alteraciones en los constituyentes del sistema de la hemostasia, dan como resultado una mayor predisposición a formar coágulos.

Las trombofilias hereditarias pueden clasificarse en 2 grupos:

- Con **disminución de función**: cuando la mutación afecta a algún gen que está relacionado con la síntesis de moléculas anticoagulantes. En

este grupo encontramos al déficit de Antitrombina, de Proteína C y de Proteína S.

- Con **ganancia de función**: son mutaciones que afectan el producto, modificando de esta manera la actividad de dicha molécula. En este grupo encontramos la mutación en el Factor V (Factor V Leiden) y en el Factor II (Protrombina G20210A), el polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI- 1 4G/5G) y la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T).

Desde mediados de la década de los noventa comenzaron a publicarse trabajos donde se establecía una asociación entre trombofilias hereditarias y malos resultados obstétricos/ patología mediada por placenta (abortos recurrentes, pérdidas fetales, desprendimiento de placenta, preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino).

La calidad de la evidencia generada por los mencionados trabajos era en general poco robusta, siendo la mayoría de los mismos estudios de casos y controles pequeños y de cohorte, agrupados en poblaciones heterogéneas, no aleatorizados, con frecuencia contradictorios y con posibles sesgos de publicación.

La multiplicación de estos trabajos sumada a la evidencia en ensayos clínicos randomizados de que las HBPM y bajas dosis de AAS parecían ser beneficiosas en el tratamiento de mujeres con AR y Ac AFLs positivos, determinó en nuestro medio un uso extendido HBPM para prevención de malos resultados obstétricos, en pacientes con resultados positivos para trombofilias hereditarias e incluso sin ellas.

De esta manera se generalizó una intervención farmacológica costosa y no exenta de efectos adversos, además de rotular con una patología hematológica a un gran porcentaje de pacientes sanas. Cabe mencionar que por ejemplo el Factor V de Leyden heterocigoto está presente en hasta un 15% de la población sana, siendo considerado por muchos autores más como una ventaja evolutiva en la protección contra las hemorragias, que una patología.

Paulatinamente, comenzaron a publicarse trabajos de buen diseño metodológico donde se cuestionaba el rol de la asociación de las trombofilias hereditarias con malos resultados obstétricos. Las sociedades científicas más relevantes de la especialidad (American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of CHEST Physicians), publicaron guías de práctica donde se desalentaba tanto el estudio de trombofilias en población general como el tratamiento profiláctico con heparina para la prevención de patología mediada por placenta.

El punto de inflexión se produjo en 2014 con el estudio TIPPS, el primer estudio randomizado, controlado, multicéntrico que demostró que no hay beneficio de usar HBPM anteparto en mujeres con trombofilia hereditaria y alto riesgo de complicaciones obstétricas. En 2016 Lancet publicó un metaanálisis, donde se realizó una revisión sistemática de 2000 a 2013 de los estudios aleatorizados controlados más importantes, evaluando el uso de heparina en la prevención de complicaciones mediadas por placenta. El mismo concluyó que la HBPM no parece reducir el riesgo de recurrencia en complicaciones mediadas por placenta y que si bien en un pequeño subgrupo de pacientes, se vio un efecto protector en antecedente de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, esto debe ser confirmado por más estudios multicéntricos.

Según la guía Abortos de Repetición de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), existe una sólida relación entre la mutación del factor V Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina con las pérdidas fetales tardías, hecho que no se ha demostrado en el caso de los abortos de repetición. Por ello no estaría indicado su estudio en el caso de pacientes con AR (Evidencia grado I).

Una revisión realizada en 2016 (Ata B et al.) concluye que la evidencia actual no es compatible con las pruebas o el tratamiento rutinarios de la trombofilia en el contexto de abortos de repetición o fallos de implantación. Se debe obtener una historia personal y familiar cuidadosa y se debe realizar una evaluación del riesgo de complicaciones trombóticas en todas las mujeres sometidas a estimulación ovárica. Si es positivo, se justifica la prueba de trombofilia.

El Grupo CAHT (Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis) estima que no se deben estudiar las trombofilias hereditarias en abortos de repetición tempranos.

Se publicó un metanálisis en 2016 en la revista *Blood* de ensayos controlados aleatorios que compararon HBPM versus ningún tratamiento en mujeres con trombofilia hereditaria y pérdida de embarazo temprana tardía (≥ 10 semanas) o recurrente (< 10 semanas). Ocho ensayos y 483 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. No hubo diferencias significativas en las tasas de nacidos vivos con el uso de HBPM en comparación con ninguna HBPM (riesgo relativo, 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,55-1,19; $p = 0,28$), lo que sugiere que no hay beneficio de la HBPM en la prevención de la pérdida recurrente de embarazos en mujeres con trombofilia hereditaria.

Se encuentra en curso **ALIFE 2**, estudio randomizado multicéntrico que pretende evaluar la tasa de recién nacidos vivos y complicaciones obstétricas con el uso de HBPM en mujeres embarazadas de menos de 7 semanas de gestación con trombofilia hereditaria e historia de dos o más abortos espontáneos/ muerte fetal intrauterina.

Dada la evidencia explicada anteriormente, sólo se recomendaría la administración de HBPM en aquellas gestantes que presenten trombofilias hereditarias con fin profiláctico frente a trombosis, realizando una evaluación individualizada y suma de factores de riesgo (Anexo 1. Protocolo "Criterios de tromboprofilaxis en el embarazo y el puerperio". HUVN. Granada).

Recomendaciones del consenso FASGO (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia), basándose en guías de práctica clínica de ACOG, RCOG, ESHRE, grupo CAHT...

¿Qué pacientes son candidatas para ser estudiadas para trombofilias hereditarias?

- Pacientes con antecedente de tromboembolismo venoso (TEV) que se asoció con un factor de riesgo no recurrente (ej: fracturas, cirugía e inmovilización prolongada).
- Mujeres con antecedentes de trombosis con factor de riesgo relacionado a estrógenos, por ejemplo, la que ocurre bajo la ingesta de anticonceptivos orales o durante el embarazo.
- Pacientes con familiares de primer grado con antecedente de trombofilia de alto riesgo.

¿Qué pacientes NO deben ser estudiadas para trombofilias?

- Pacientes con antecedentes personales de abortos recurrentes.
- Pacientes con antecedentes de desprendimiento de placenta normo inserta.
- Pacientes con antecedentes de complicaciones mediadas por placenta (preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, muerte fetal).

En caso de estar indicado: ¿Qué pruebas de laboratorio se recomiendan para la detección de trombofilias hereditarias?

- Mutación del factor V Leiden.
- Mutación de protrombina G20210A.
- Déficit de antitrombina.
- Proteína S y proteína C. Siempre que sea posible, las pruebas de laboratorio deben realizarse después de 6 semanas de un evento trombótico, y mientras la paciente no esté embarazada y no esté anticoagulada o con terapia hormonal. Esperar a completar todos los estudios para buscar nuevo embarazo.

El grupo CAHT, basándose en las guías RCOG, ACOG, ACCP, SAH y FASGO, recomiendan únicamente el estudio de trombofilias adquiridas en los abortos de repetición:

- Anticoagulante lúpico
- Ac anticardiolipina (Ig G e Ig M).
- Ac Anti-beta 2 glicoproteína I (Ig G e Ig M).

El grupo CAHT NO recomienda el estudio de:

- Mutación de la MTHFR o niveles de homocisteína.
- Polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G).
- Prueba de respuesta fibrinolítica ante la isquemia (lisis de euglobulinas pre y post isquemia)
- Factores de la coagulación como VIII, IX, XI.

¿Cómo asesorar a pacientes que no cumplen criterios de estudio para trombofilias?

Se le debe explicar a la paciente que:

- Las trombofilias hereditarias están presentes en un porcentaje no menor de la población general sana. Incluso algunos autores postulan que son un mecanismo adaptativo en la evolución del hombre para protegerlo de hemorragias, y no una enfermedad.
- Se publicaron trabajos a mediados de los años 90, donde se postuló una asociación entre malos resultados obstétricos/patologías mediadas por placenta y trombofilias hereditarias. La calidad de esos trabajos y por tanto el valor científico que poseen es al menos débil, por presentar en su mayoría fallas metodológicas en su diseño.
- En los últimos años se publicaron trabajos de investigación de excelente diseño, multicéntricos y randomizados, donde no se evidenció una relación causal entre trombofilias hereditarias y patología mediada por

placenta/malos resultados obstétricos. Tampoco se evidenció beneficio de utilizar heparina en estos casos.

- Las patologías mediadas por placenta tienen causas multifactoriales, por lo que es poco probable que la trombofilia por sí sola determine el pronóstico de un embarazo.
- Al ser estas patologías de origen multifactorial, un test de trombofilias negativo no le dará a la paciente un seguro de que no se repetirá el mal resultado obstétrico.
- La heparina, si bien es una droga relativamente segura, no está exenta de efectos adversos y complicaciones.
- Un test positivo implica impacto psicológico en la paciente.

¿Y qué dice la evidencia actual en cuanto al uso de heparina en abortos de repetición sin causa explicada (sin trombofilias)?

En una **revisión Cochrane de 2013** (*Akhtar et al.*) se incluyeron tres estudios con una muestra total de 386 mujeres. El objetivo de esta revisión fue investigar si la administración de HBPM durante el período de periimplantación mejora los resultados clínicos en mujeres subfértiles sometidas a reproducción asistida. Se encontraron evidencias que sugieren que la administración de HBPM periimplantación puede mejorar las tasas de nacimientos vivos y embarazos durante la reproducción asistida, sin embargo, los estudios fueron escasos y de muestra reducida, con alta heterogeneidad y sensibilidad a la elección del modelo estadístico. Las características de los estudios incluidos fueron muy variadas: uno fue un estudio multicéntrico (Noci 2011), mientras que los otros dos se realizaron en un solo centro (Qublan 2008, Urman 2009). No hubo uniformidad en la dosis o duración del tratamiento, ni en el tipo de heparina utilizada. Sólo un estudio (Qublan 2008) usó cloruro de sodio como control placebo; los otros dos estudios no utilizaron placebo y por tanto no estaban cegados. Únicamente el estudio Qublan 2008 incluyó mujeres con trombofilia, mientras que Noci 2011 incluyó mujeres sin trombofilia y Urman 2009 no informó sobre la presencia o ausencia de la misma.

La heparina de bajo peso molecular se asoció con eventos adversos, incluidos hematomas, hemorragias, trombocitopenia y reacciones alérgicas. Se sugirió que los efectos adversos aumentaban si la terapia con heparina se utilizaba durante un período más prolongado. No hubo datos confiables sobre los efectos secundarios a largo plazo de la heparina.

Por tanto, se concluyó que esa evidencia no justificaba el uso generalizado de HBPM para este subgrupo poblacional fuera de ensayos clínicos aleatorizados de calidad.

En otra **revisión Cochrane realizada en 2014 por Jong et al.** Se evaluaron un total de 9 estudios, incluyendo datos de 1228 mujeres. En éstos se usó HBPM (enoxaparina o nadroparina en dosis variables), AAS o una combinación de ambas, estudiando como resultado los partos vivos en mujeres con aborto espontáneo recurrente, con o sin trombofilia hereditaria. Los estudios fueron heterogéneos con respecto al diseño del estudio, el uso de placebo (sólo utilizaron placebo en uno de los estudios), el régimen de tratamiento, y se consideró que tres estudios tenían un alto riesgo de sesgo. Dos de estos tres estudios con alto riesgo de sesgo mostraron el beneficio de un tratamiento sobre el otro, pero en los análisis de sensibilidad (en los que se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo), los anticoagulantes no tuvieron un efecto beneficioso, independientemente de cuál fue el anticoagulante que se evaluó (riesgo relativo (RR) para el parto vivo en mujeres que recibieron AAS en comparación con placebo 0,94, (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,80 a 1,11, n = 256), en mujeres que recibieron HBPM en comparación con AAS RR 1,08 (IC del 95%: 0,93 a 1,26, n = 239), y en mujeres que recibieron HBPM y aspirina en comparación con el placebo, RR 1,01 (IC del 95%: 0,87 a 1,16) n = 322).

En los estudios incluidos, el AAS no aumentó el riesgo de hemorragia, pero el tratamiento conjunto de HBPM y AAS aumentó significativamente el riesgo de hemorragia en un estudio. Las reacciones cutáneas locales (dolor, picazón, hinchazón) en el lugar de inyección de HBPM se informaron en casi el 40% de los pacientes en dicho estudio.

Por todo lo anterior, esta revisión no respaldó el uso de anticoagulantes en mujeres con aborto espontáneo recurrente de causa inexplicada.

Posteriormente a estas publicaciones se han publicado otros dos ensayos clínicos randomizados (Pasquier et al., 2015; Schleussner et al., 2015) en los que no se han encontrado beneficios de la heparina frente a placebo/complejos multivitamínicos en cuanto al ratio de recién nacidos vivos. Por el contrario, en otro tercer ensayo (Shaaban et al., 2016) se reportó una disminución en los abortos y un aumento en la tasa de recién nacidos vivos. En este último ensayo, se incluyeron mujeres con 3 o más pérdidas gestacionales sin SAF, 150 en grupo de estudio (HBPM + ácido fólico) y 150 en grupo control (solo ácido fólico). Los resultados fueron un aumento significativo en las mujeres que continuaron con su embarazo más allá de las 20 semanas en el grupo de estudio en comparación con el grupo de control (73.3% vs 48%, respectivamente; $P = .002$). La tasa de recién nacido vivo también fue significativamente más alta en el grupo de HBPM en comparación con el grupo de control ($P = .001$).

No obstante, basándose en el conjunto de estudios analizados en la revisión, la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE), en su guía Abortos de Repetición, no recomienda el uso de HBPM o AAS por el momento en este contexto.

En el último año se ha publicado un nuevo metaanálisis (Yang et al. 2018) que estudia los resultados de 5 ensayos clínicos (935 mujeres), en el que no se han encontrado diferencias significativas para la tasa de nacidos vivos, la tasa de embarazo clínico y la tasa de aborto espontáneo entre los grupos de HBPM y los grupos de control, en mujeres no trombofílicas.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA HEPARINA

Frecuentes

- Reacciones alérgicas locales.
- Hematomas en el sitio de punción.

Poco frecuentes

- Necrosis cutánea.
- Hemorragia.

- Reacciones alérgicas sistémicas.
- Trombocitopenia inducida por heparina: complicación rara y potencialmente mortal de la exposición a heparina en la que los anticuerpos antiplaquetarios inducidos por heparina pueden causar trombocitopenia y un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial.
- Trombocitopenia no inmune (asociada a heparina): un hallazgo típico es una caída leve y transitoria en el recuento de plaquetas dentro de los dos primeros días de exposición a la heparina. Se cree que el mecanismo no es inmune (por ejemplo, la agregación plaquetaria en ausencia de anticuerpos antiplaquetarios).
- Hipercalemia: complicación rara. El mecanismo se debe a un efecto tóxico en las células suprarrenales que producen aldosterona, lo que lleva al hipoaldosteronismo (acidosis tubular renal tipo 4).
- Osteoporosis: se han detectado casos en usos prolongados de más de 6 meses, aunque es muy infrecuente.

CONCLUSIONES

- La evidencia no justifica el estudio de trombofilias hereditarias en mujeres con abortos de repetición. Sí estaría indicado, sin embargo, descartar trombofilias adquiridas, como puede ser el SAF.
- Tampoco apoya el uso de HBPM en mujeres con o sin trombofilias hereditarias para mejorar el resultado obstétrico en mujeres con abortos de repetición o fallo implantacional, salvo en el contexto de ensayos clínicos de investigación bien diseñados.
- La heparina, si bien es una droga relativamente segura, no está exenta de efectos adversos y complicaciones.
- En un futuro podrían realizarse estudios donde se use heparina local (uterina) en lugar de heparina sistémica para comprobar los efectos de la heparina en la decidualización, la implantación y las tasas de embarazo en un intento de evitar efectos adversos.

- Al ser estas patologías de origen multifactorial, un test de trombofilias negativo no le dará a la paciente un seguro de que no se repetirá el mal resultado obstétrico.
- Un test positivo en estudios trombofílicos implica un impacto psicológico en la paciente.
- Hay que tener en cuenta que la ocurrencia de 3 o 4 abortos no necesariamente indica la presencia de un factor causante común de todos ellos, sino que por el contrario, al menos la mitad de las veces el aborto recurrente podría ser cromosómicamente anormal y representar un hecho al azar. Es importante recordar que los factores genéticos, como las aneuploidías, son la primera causa de aborto, y aun teniendo el diagnóstico de trombofilia adquirida no se puede precisar con certeza si además no presenta otra causa asociada que debe ser evaluada.
- Debe ser quien pide los estudios genéticos el responsable de informar adecuadamente sobre los beneficios de estudiar o no la trombofilia hereditaria en base a que no hay evidencia que el tratamiento sea efectivo y considerar que de hallar un resultado positivo puede traer más complicaciones que beneficios. Se recomienda dejarlo por escrito. En caso de desconocer la información que debe darse a la paciente es recomendable que sean enviados al hematólogo y no dejar solicitado el estudio como si el mismo fuera una rutina.

ANEXO 1.**CRITERIOS DE TROMBOPROFILAXIS EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO**

En las siguientes tres tablas se citan los diferentes factores de riesgo, a los cuales se les ha asignado un valor numérico. Se debe valorar cada uno de los factores de riesgo en el periodo gestacional así como en el puerperal, sumando los valores numéricos si éstos están presentes. La suma nos dará un total según el cual tomaremos una decisión de cuándo y durante cuánto tiempo realizar tromboprofilaxis.

FACTORES DE RIESGO PREEXISTENTES

Antecedente de TEP (no en contexto de cirugía mayor)	4
Antecedente de TEP (en contexto de cirugía mayor)	3
Comorbilidades médicas: - Cáncer activo - Insuficiencia cardíaca - Lupus eritematoso sistémico. - Síndrome nefrótico - Enfermedades autoinmunes - Poliartropatías inflamatorias - Diabetes tipo I con nefropatía - Drogas por vía parenteral - Talasemia mayor	3
Trombofilias de alto riesgo: - Deficiencia de antitrombina - Déficit de proteína C - Déficit de proteína S - Suma de dos trombofilias de bajo riesgo en homocigosis	3
AF de 1ºG de TEP no relacionado con la toma de estrógenos	1
Trombofilia de bajo riesgo: - Heterocigosis del factor V Leiden. - Mutaciones protrombina G20210A.	1
Edad materna mayor de 35 años	1
Obesidad (IMC>30/IMC>40)	1/2
Paridad mayor o igual a 3	1
Hábito tabáquico	1
Venas varicosas*	1

FACTORES DE RIESGO OBSTÉTRICOS

Cesárea en trabajo de parto	2
Preeclampsia en actual gestación	1
Técnicas de reproducción	1
Gestación múltiple	1
Cesárea electiva	1
Parto operatorio complejo	1
Parto pretérmino	1
Muerte fetal (actual gestación)	1
Pérdidas sanguíneas (>1l o transfusión)	1
Parto prolongado >24 horas	1

FACTORES DE RIESGO INTERCURRENTES

Síndrome de hiperestimulación ovárica (sólo considerar en 1ºT)	4
Intervención quirúrgica (exceptuando cesárea) o Fracturas óseas	3
Hiperemesis o deshidratación materna grave	3
Infección sistémica	1
Ingreso hospitalario o inmovilización >3 d o reingreso puerperal	1

AF: antecedente familiar. **1ºG:** primer grado. **Venas varicosas:** sintomáticas o por encima de la rodilla o flebitis o edema o cambios cutáneos. **1º T:** primer trimestre. **Excepción:** En pacientes con trombofilias de bajo riesgo que presenten AF de TEP en el postparto en familiares de primer grado, deberán continuar con tromboprofilaxis 6 semanas postparto, independientemente del resto de factores.

<p>4 puntos o más → <u>Riesgo alto trombótico.</u></p> <p>Considerar HBPM desde el primer trimestre y seis semanas postparto.</p>	<p>2 puntos → <u>Riesgo Intermedio – Bajo.</u></p> <p>Considerar HBPM durante al menos 10 días postparto.</p>
<p>3 puntos → <u>Riesgo Intermedio.</u></p> <p>Considerar HBPM desde la semana 28 y seis semanas postparto.</p>	<p>1 punto → <u>Riesgo Bajo.</u></p> <p>No precisa HPBM ni en la gestación ni en el postparto.</p>

DOSIS DE HEPARINAS SEGÚN PESO DE LA PACIENTE

Peso	Enoxaparina	Bemiparina	Tinzaparina	Dalteparina
< 50 kg	20 mg/día	2500 U/día	3500 U/día	2500 U/día
50 – 90 kg	40 mg/día	3500 U/día	4500 U/día	5000 U/día
91-130 kg	60 mg/día	5000 U/día	7000 U/día	7500 U/día
131-170 kg	80 mg/día	7500 U/día	9000 U/día	10000 U/día
>170 kg	0,6 mg/kg/día	75 U/kg/día	75 U/kg/día	75 UI/kg/día

BIBLIOGRAFÍA

1. Germeyer A1, Klinkert MS, Huppertz AG, Clausmeyer S, Popovici RM, Strowitzki T, et al. Expression of syndecans, cell-cell interaction regulating heparan sulfate proteoglycans, within the human endometrium and their regulation throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2007;87(3):657-63.
2. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton J, Quenby S, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril*. 2015;103(1):33-4.
3. Consenso: Aborto recurrente. FASGO. 2018
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International Consensus statement on an Update of the Classification Criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
5. Empson M, Lassere M, Craig JC. Prevention of recurrent miscarriages for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane database Sys Rev*. 2005;18(2).
6. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1256-62.
7. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127(13):1650-5.
8. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1673-83.
9. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from

- randomised controlled trials. *Lancet*. *Lancet*. 2016;388(10060):2629-2641.
10. Trombofilia hereditaria. Elegir con prudencia y evidencia. Grupo CAHT. Enero 2018.
 11. Aspectos hematológicos del aborto recurrente. Elegir con prudencia y evidencia. Grupo CAHT. Enero 2018.
 12. ASRM Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99(1):63.
 13. Guía SEF-SEGO. Estudio y tratamiento de las pérdidas gestacionales recurrentes. 2016.
 14. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017.
 15. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4(7).
 16. Yang XL, Chen F, Yang XY, Du GH, Xu Y. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(9):1061-1072.
 17. Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology- any detrimental impact or unnecessary overuse? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(10):1305-1310.
 18. Hviid MM, Macklon N. Immune modulation treatments - where is the evidence?. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1284-1293.
 19. Fishel S, Baker DJ, Greer IA. vLMWH in IVF – Biomarkers and benefits. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S65-S69.
 20. Homer HA et al. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018; 1–9.

21. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low- molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:208.
22. 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 (ACCP) *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
23. Protocolo “Criterios de tromboprofilaxis en el embarazo y el puerperio”. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. 2017.