

## Consenso

# ***Trombofilia y embarazo Pautas de diagnóstico y tratamiento***

## **Thrombophilia and pregnancy - Guidelines for diagnostic and treatment**

Grupo de trabajo:

Policlínicas de Alto Riesgo Obstétrico (PARO) de Hospital de Clínicas (HC) y Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR)

### **Dra. Lilián Díaz**

Profesora de la Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### **Dr. Raúl Medina**

Profesor de Clínica de Ginecotocológica B. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### **Dr. Leonardo Sosa**

Profesor Agregado de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### **Dr. Leonel Briozzo**

Profesor de Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### **Dr. Justo Alonso**

Profesor de Clínica Ginecotocológica C. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Graciela Pedreira**

Profesora Agregada del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, Sección Hematología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Andrea Manzino**

Laboratorio Clínico de CHPR. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

## **INTRODUCCIÓN**

La trombofilia se relaciona con morbilidad materno-fetal, fundamentalmente en relación a eventos tromboembólicos venosos (ETE) y arteriales en el período grávido puerperal, así como también con alteraciones obstétricas como PRE, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o restricción del crecimiento fetal (RCF), Pre-E severa y precoz, entre otras complicaciones. Por lo tanto es importante evaluar a aquellas embarazadas que tengan riesgo de enfermedad trombótica o de complicaciones obstétricas según los antecedentes personales y/o familiares en un intento de prevenir dichas complicaciones. Ante la falta de estudios de buena calidad metodológica, y con el objetivo de realizar un trabajo interdisciplinario, es que a partir del Curso de EMC de la Cátedra de Hematología sobre "Trombofilia y embarazo", en mayo de 2010, surgió la necesidad de efectuar estas pautas de diagnóstico y tratamiento que contemplen la mayor cantidad de situaciones sobre la base de la mejor evidencia disponible.

En primer lugar se revisa la evidencia y luego se exponen las recomendaciones consensuadas por el grupo de trabajo de las PARO del Hospital de Clínicas y del Hospital Pereira Rossell.

**Palabras clave:** Embarazo; Trombofilia.

**Keywords:** Pregnancy; Thrombophilia.

## **Metodología**

### **Dr. Claudio Sosa**

Las trombofilias incluyen un grupo heterogéneo de alteraciones adquiridas y heredadas, que se asocian con un incremento del riesgo de trombosis vascular, por lo cual se ha

considerado que la presencia de éstas durante el embarazo podría estar asociada con resultados perinatales adversos. Si bien existe evidencia que algunas trombofilias (p.e. el SAFE) pueden tener una relación directa con el resultado perinatal adverso, esto no ha ocurrido en todas las trombofilias<sup>(1)</sup>. Las evidencias actuales están fundamentadas en estudios observacionales, los cuales, en la mayoría de los casos, no

han cumplido con criterios básicos de calidad. La mayoría de estudios que han descrito asociaciones entre las diversas trombofilias están basados en estudios casos-control, los cuales han demostrado medidas de asociación discretas, las que no están libres de presentar variables confundentes que estén interfiriendo con estos hallazgos, así como sesgos relacionados a los estudios observacionales<sup>(2)</sup>. Otro elemento a considerar es que los estudios casos-control actualmente disponibles cuentan con insuficiente tamaño muestral, para ser concluyentes. Se estima que para detectar una medida de asociación discreta que incremente el riesgo al doble (OR = 2) y, considerando una prevalencia de 5% de una trombofilia en el embarazo, se requieren aproximadamente 1.000 pacientes (500 casos y 500 controles)(1). Existen pocos estudios publicados que superen este tamaño muestral. Estudios epidemiológicos de mejor calidad, como son los estudios de cohorte, están comenzando recientemente a ser publicados, lo cual podrá ser sustento científico de mayor calidad para futuras guías clínicas. Los hallazgos hasta el momento actual en estudios de este tipo no han demostrado una asociación real entre las trombofilias y los resultados perinatales adversos<sup>(1)</sup>.

Sin embargo, el hecho de existir un fundamento teórico basado en que todas las potenciales trombofilias por asociarse a eventos trombóticos vasculares, y por tanto a resultados adversos perinatales, ha llevado que, por extrapolación de las trombofilias adquiridas, sean estudiadas y tratadas la mayoría de trombofilias hereditarias, al menos en nuestro medio. Basado en la política de "hacer todo lo posible" ante pacientes con antecedentes de malos resultados perinatales, o incluso ante pacientes sin antecedentes, se ha promovido el estudio indiscriminado y el tratamiento, cuando en realidad el estado de arte en relación a la causalidad entre las diferentes trombofilias y los resultados perinatales adversos, así como la efectividad del tratamiento son aun controversiales<sup>(1)</sup>.

Es por eso que se plantea el desarrollo de una guía clínica basada en la evidencia disponible que nos permita guiar el manejo clínico de las diferentes pacientes. Esta guía clínica deberá considerar el estado de arte actual de la temática, y deberá actualizarse en forma periódica para incluir nuevas evidencias que actualmente se encuentran en desarrollo.

## OBJETIVO

El propósito general de esta guía clínica es realizar un conjunto de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el manejo clínico de la trombofilia y embarazo con el fin de guiar la práctica médica. Con ese fin se evaluó la evidencia existente tanto en las trombofilias congénitas como adquiridas, respecto a estudios diagnósticos y a terapéutica.

## PARTICIPANTES

Para la elaboración de esta guía clínica se consideró la participación de representantes de los grupos claves relacionados a la trombofilia y embarazo. Entre ellos se destaca la participación de obstetras, hematólogos, internistas y patólogos clínicos con experiencia en trombofilias, así como ecografistas con amplia experiencia en el área de la salud fetal. Se hizo hincapié que en el comité estuvieran presentes profesionales que realicen asistencia de la población objeto de esta guía clínica<sup>(3,4)</sup>.

Participaron técnicos de los siguientes departamentos: Clínicas Ginecotológicas de la Facultad de Medicina, Clínica Médica B/UDA de ARO del Hospital de Clínicas, Cátedra de Hematología, Departamento de Laboratorio Clínico.

Finalmente, se destaca que no existe conflicto de interés de los participantes que colaboraron en esta guía clínica, no existiendo relación alguna con la industria farmacéutica, ya sea en relación a las pruebas diagnósticas como así a las intervenciones terapéuticas<sup>(5,6)</sup>.

## DESARROLLO DE LA GUÍA CLÍNICA

Durante el segundo semestre de 2010, y con reuniones bimensuales, se consideraron todos los temas relacionados al manejo clínico de la trombofilia y embarazo. Estas reuniones dieron lugar a una serie de preguntas clínicas que pretendían evaluar toda la evidencia relacionada a trombofilias específicas, patologías obstétricas específicas, y estudios utilizados en la práctica clínica aplicados específicamente para trombofilia y embarazo.

En base a estos criterios se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos accesibles en nuestro medio, destacando Medline, Cochrane, Lilacs, Bireme.

Mediante una búsqueda de bibliografía sensible para la temática y específica para los diseños de estudio se recuperaron revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales y experimentales, así como también estudios clínicos aleatorizados individuales. Se recuperaron guías clínicas de la temática publicadas por instituciones o sociedades relevantes en la temática de trombofilia y embarazo. Esta búsqueda fue actualizada a la fecha 15/12/2010.

En base a los documentos recuperados y mediante pesquisa de citas en sus respectivas bibliografías, se recuperó artículos potencialmente útiles que no fueran capturados en la búsqueda electrónica<sup>(4,7)</sup>.

Este grupo específicamente no realizó ni actualizó revisiones sistemáticas. Cuando los metaanálisis no estuvieran actualizados por nuevos estudios publicados, se describieron los diferentes hallazgos. Tampoco se consideró en esta guía clínica aspectos económicos, costo-eficacia ni preferencias de pacientes<sup>(6,8)</sup>.

Posteriormente, se realizó una evaluación crítica de las guías clínicas publicadas previamente, así como también una evaluación crítica de las revisiones sistemáticas más relevantes<sup>(9-11)</sup>. Las recomendaciones fueron clasificadas de acuerdo al nivel de evidencia de donde procedía la informa-

Niveles de evidencia	
1	Metaanálisis, 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 evaluación de la evidencia descriptos en la Canadian Task Force en cuidado preventivo de salud (12).

ción. Debido a las diferentes clasificaciones de niveles de evidencia en las guías clínicas previamente publicadas, se utilizó una clasificación que se correlacionara con las diferentes clasificaciones manteniendo la jerarquía de las evidencias basada en la calidad de los diferentes estudios<sup>(9,10,12,13)</sup>.

En el caso que la evidencia no fuera contundente, se discutió en el grupo de trabajo los hallazgos de la literatura y se realizó una recomendación para la práctica clínica basada en el consenso o en el criterio de la mayoría.

Al final de cada capítulo publicado en esta guía clínica se presenta en forma resumida el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación para cada pregunta clínica planteada.

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):320-4.
- Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JI. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! *Thromb Haemost* 2008 Jan;99(1):77-85.
- Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J, Adams PC, Higgins B, Purves I, Russell I. Developing valid guidelines: methodological and procedural issues from the North of England Evidence Based Guideline Development Project. *Qual Health Care* 1996 Mar;5(1):44-50.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999 Feb 27;318(7183):593-6.
- Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993 Aug 19;329(8):573-6.
- Downie J, Baird P, Thompson J. Industry and the academy: conflicts of interest in contemporary health research. *Health Law J* 2002;10:103-22.
- Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ* 2001 Jul 21;323(7305):155-7.
- Cook DJ, Greengold NL, Ellrod AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):E472-E478.
- Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA* 1999 May 19;281(19):1836-43.
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003 Aug 5; 169(3):207-8
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010 Dec 4;182(18):E839-E842.

## Trombofilia hereditaria: asociación con ETEV y complicaciones obstétricas

**Dra. Eloisa Riva**

Las trombofilias hereditarias (TH) son un grupo heterogéneo de condiciones genéticas que incrementan el riesgo de eventos trombóticos, fundamentalmente venosos. Dentro de las TH se destacan variantes genéticas que determinan hipercoagulabilidad como el factor V Leiden (FVL) y la mutación G20210A del factor II (FII G20210A) y las causantes de déficit de inhibidores naturales de la coagulación, proteínas C (PC), proteína S (PS) y antitrombina (AT)<sup>(1,2)</sup>.

El embarazo genera un estado de hipercoagulabilidad fisiológico. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es la principal causa de muerte materna en los países desarrollados, con una prevalencia de 0,7-1/1000 embarazos y aumenta notoriamente durante el puerperio<sup>(3)</sup>.

En la mitad de las portadoras de TH que presentan ETE, esta se produce en concurrencia con factores de riesgo (FR) clásicos como reposo, cirugía, embarazo, etc. Por otro lado, más del 50% de las pacientes que presentan ETE durante el embarazo tienen una trombofilia subyacente. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con TH tienen embarazos normales.

Numerosos estudios han buscado relacionar la presencia de TH con patologías del embarazo cuya aparición se vincula a fenómenos trombóticos vasculares: preeclampsia (PE), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento de placenta normoinsera (DPPNI) y muerte fetal intrauterina (MFIU). El fundamento de esta hipótesis radica en que una adecuada circulación placentaria es necesaria para que el embarazo transcurra con normalidad. Las trombofilias podrían causar placentación inadecuada y/o trombosis macro o microvascular placentaria y así vincularse con estas complicaciones obstétricas<sup>(4-7)</sup>.

Sin embargo, los resultados de estos estudios son controvertidos. Se requieren ensayos de mejor calidad metodológica para poder confirmar esta hipótesis.

### TH Y ETE EN EMBARAZO

El 50% de los episodios de ETE durante embarazo se asocia con trombofilia, adquirida o heredada. Se consideran TH de alto riesgo para ETE a las portadoras de déficit de AT, FVL homocigoto, FII G20210A homocigoto y doble heterocigotas. El principal FR de ETE en una paciente portadora de TH es el antecedente personal o en un familiar de primer grado de ETE. Además, los factores de riesgo clásicos (edad > 35, multiparidad, obesidad, tabaquismo, reposo, cirugía reciente) tienen alto valor en la identificación de pacientes en riesgo trombótico. Las portadoras de TH que no sean de alto riesgo, que nunca hayan presentado ETE y que no tengan otros factores de riesgo adicionales se consideran de bajo riesgo<sup>(8,9)</sup>.

### TH Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Existe controversia respecto a la relación causal entre TH y complicaciones mediadas por la placenta, debido a la carencia de estudios de cohortes, prospectivos, que aporten consistencia a esta asociación. Hay múltiples trabajos, de distinto valor estadístico y metodológicamente de difícil comparación, que reportan resultados contradictorios. Por lo

tanto, hasta el momento, no hay evidencia sólida que permita afirmar que exista relación causal entre TH y dichas complicaciones obstétricas.<sup>(10-17)</sup>

## ¿CUÁNDO SOLICITAR ESTUDIOS DE TH?

Debido a lo controversial de los reportes, todas las recomendaciones respecto al estudio de TH tienen nivel de evidencia débil. Las guías italianas recomiendan estudiar TH en las siguientes situaciones<sup>(18)</sup>:

- Antecedentes personales de ETEV idiopática o asociada a FR menor. (C)
- Pérdida recurrente de embarazos >10 semanas o 1 MFIU (C)
- Antecedentes de Pre-E, HELLP, DPPNI, RCIU. (D)
- Asintomática con antecedentes de familiar de 1er grado menor de 50 años que haya presentado ETEV idiopática. (C)
- Asintomática con antecedente familiar de TH. (C) Sobre todo en casos de TH de alto riesgo.
- No se recomienda estudio de TH en pacientes asintomáticas con AF de complicaciones obstétricas (D).
- El Comité de expertos del Grupo CLAHT recomienda el estudio de TH en pacientes con historia obstétrica de complicaciones por insuficiencia placentaria<sup>(19)</sup>.

Por lo contrario, las guías del American College of Chest Physicians no mencionan el estudio de TH en relación a antecedentes de complicaciones mediadas por la placenta ni dirigidas a su prevención<sup>(20)</sup>. Las guías británicas destacan que las decisiones terapéuticas deben tomarse en función de circunstancias clínicas, no recomendando el tratamiento antitrombótico en función de resultados de TH.<sup>(21)</sup>

## ¿CUÁL/ES TH ESTUDIAR Y CUÁNDO?

Una vez adoptada la resolución de estudiar TH, se recomienda incluir FVL, FII G20210A, AT, PC y PS. Otros factores protrombóticos están en evaluación pero aún no hay suficiente evidencia respecto a su impacto ni en cuanto a las conductas a adoptar en caso de resultar patológicos.

Durante el embarazo existe aumento fisiológico de la resistencia a la PC activada (RPCA) y descenso de PS, por lo cual su determinación en este período puede generar confusión. Se han establecido puntos de corte para la PS libre en 30% para el segundo trimestre y 24% para el tercero. Por debajo de esas cifras podría considerarse como déficit real. De todos modos, es aconsejable que el estudio de TH se realice lejos de eventos trombóticos, sin anticoagulación (la heparina disminuye la AT y la warfarina disminuye los niveles de PS y PC), sin tratamiento hormonal y en mujeres no embarazadas o luego de 6-8 semanas de puerperio.

## MANEJO DE LA PACIENTE EMBARAZADA PORTADORA DE TH

Todas las guías mencionadas recomiendan prevención de ETEV en pacientes embarazadas portadoras de TH ya que hay evidencia sólida respecto al riesgo incrementado de ETEV en esta situación. El momento de inicio, las dosis y la duración de la trombotprofilaxis varían según el tipo de TH y la presencia o no de complicaciones trombóticas previas.

Si la paciente es portadora de una TH de alto riesgo debe recibir trombotprofilaxis durante todo el embarazo y el puerperio.

Si tiene una TH de bajo riesgo y se le suman factores de riesgo adicionales al embarazo la conducta debiera ser

la misma.

Si sólo tiene una TH de bajo riesgo y sin factores adicionales aparte del embarazo, sólo trombotprofilaxis en el puerperio.

Respecto a la prevención de complicaciones obstétricas en portadoras de TH, las guías italianas destacan que basados en la prevención de ETEV y en ausencia de estudios específicos, las pacientes con TH y antecedentes de complicaciones obstétricas deberían recibir dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo y 6 semanas de puerperio (D). Con iguales argumentos, recomiendan el uso de dosis moderadas de HBPM durante embarazo y 6 semanas de puerperio para las portadoras de déficit de AT con complicaciones obstétricas previas. En pacientes con PRE y heterocigotas para FVL o FII G20210A recomiendan el uso de dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo y 6 semanas de puerperio (C). En pacientes con antecedentes de MFIU, Pre-E, HELLP, DPPNI, RCIU y portadoras de FVL o FII G20210A heterocigoto recomiendan dosis profilácticas de HBPM durante embarazo y 6 semanas de puerperio (D).<sup>(18)</sup>

Las recomendaciones del Comité de expertos del Grupo CLAHT para pacientes portadoras de TH sin historia de trombotosis ni complicaciones obstétricas y se embarazan son las siguientes<sup>(19)</sup>:

- FVL heterocigoto o FII G20210A a heterocigoto o déficit de PC: seguimiento por obstetra y hematólogo y solo en caso necesario inicio de HBPM. En puerperio, profilaxis con HBPM por 6 semanas.
- FVL homocigoto o FII G20210A a homocigoto o doble heterocigoto o déficit de AT III o déficit de PS o asociación de más de una trombotfilia: HBPM durante el embarazo y 6 semanas de puerperio.

Las restantes guías mencionadas solo reportan el uso de HBPM en portadoras de TH con el objetivo de prevenir ETEV.<sup>(20,21)</sup>

## CONCLUSIONES

Está demostrada la asociación causal entre TH y ETEV.

No hay evidencia sólida aún de que exista asociación causal entre TH y complicaciones obstétricas vinculadas a la placenta.

El estudio de TH no debe realizarse de forma indiscriminada. La mayoría de las indicaciones terapéuticas deberían guiarse por criterios clínicos ya que no hay evidencia de que la intervención terapéutica disminuya las complicaciones obstétricas mediadas por la placenta.

No hay evidencia respecto a la necesidad de estudio de TH en complicaciones obstétricas. No se ha demostrado que el tratamiento de TH disminuya las recurrencias de estas complicaciones.<sup>(22)</sup>

En toda paciente embarazada portadora de TH debe considerarse trombotprofilaxis con el objetivo de prevenir ETEV. La existencia de antecedentes de complicaciones obstétricas podría inclinar hacia una actitud activa de profilaxis con HBPM aún en pacientes sin ETEV previa, según recomendación de expertos.

### Niveles de evidencia de guías italianas<sup>h</sup> basados en:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: A guideline developers' handbook, SIGN Publication No. 50. February 2001, last updated May 2004.
- National Institute for Clinical Excellence, Guideline Development Methods:
- Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers, London:

- National Institute for Clinical Excellence, February 2004, updated 2005.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA Project. Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis project. *Thromb Haemost* 1997;78(1):636-640.
2. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998; 80:366-369.
3. Rusen ID, Liston R, Wen SW, Bartholomew S. Special Report on Maternal Mortality and Severe Morbidity in Canada Enhanced Surveillance: The Path to Prevention. Cat. No. H39-4/44-2004E. Minister of Public Works and Government Services Canada; 2004.
4. Thygesen LC, Andersen GS, Andersen H. A philosophical analysis of the Hill criteria. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(6):512-516.
5. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):182-192.
6. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. 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;10:1-110.
7. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694-708.
8. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87(5):791-795.
9. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):243-59.
10. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(Pt 1), t-5.
11. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailand ML. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent - the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999; 81, 891-899.
12. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19-25.
13. Kupferminc MJ, Eldor A. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(2): 185-93.
14. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannamé N, Margaglione M, Di Minno G. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 86(4): 428-431.
15. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908
16. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 276-82.
17. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications Revisited. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):320-4.
18. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja R, 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 (SISET). *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):e19-25.
19. 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.
20. 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.
21. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeking 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.
22. Practice Bulletin n.º 113: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):212-22.

## Pérdida recurrente de embarazo

**Dr. Juan Zunino**

Se define PRE a tres o más pérdidas consecutivas, menores a 20 semanas de gestación; si bien algunos grupos aceptan 2 o más pérdidas<sup>(1,2,3)</sup>. Algunos autores señalan que pueden incluirse pérdidas posteriores a 20 semanas<sup>(3)</sup>, lo que hace variar la frecuencia de etiologías.

### EPIDEMIOLOGÍA

Un 15% de mujeres embarazadas presentan una pérdida esporádica y en un 50 a 60% esta ocurre previamente a la detección clínica<sup>(1,2)</sup>. Dos pérdidas ocurren en 5% de embarazos<sup>(4,5)</sup>. Tres pérdidas en 0,4-1%<sup>(1,4,5)</sup>.

### ETIOLOGÍA

La mayoría de pérdidas aisladas son debidas a aneuploidía fetal espontánea<sup>(2)</sup>. Las pérdidas recurrentes son debidas a causas variadas<sup>(1,2)</sup>: genéticas, autoinmunes, endocrinas, anatómicas maternas, infecciosas y trombofilia. La frecuencia de las distintas etiologías varía según las series. Es de señalar que la etiología es desconocida en 50% o más de los casos<sup>(1,2,4,5)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Se acepta que la oportunidad apropiada para iniciar estudios es luego de 2 pérdidas<sup>(1,2)</sup>. No existe un acuerdo de protocolo de estudio para la PRE<sup>(1-3,6,7)</sup>.

Recomendación: estas pacientes se deben estudiar y tratar en el contexto de un equipo interdisciplinario (obstetra; hematólogo; internista, genetista). Debido a que las etiologías de PRE son muy variadas, se sugiere el estudio de las causas genéticas, autoinmunes, endocrinas, anatómicas maternas, infecciosas, etc., adaptadas a cada paciente en particular; además de las trombofilias que más adelante se señalan.

### TROMBOFILIAS

#### Trombofilia adquirida

Síndrome Antifosfolípídico (ver capítulo de SAFE). Se recomienda estudio de SAF en PRE.<sup>(1,2,4-10)</sup>