

- 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^(1,2,3). Algunos autores señalan que pueden incluirse pérdidas posteriores a 20 semanas⁽³⁾, 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^(1,2). Dos pérdidas ocurren en 5% de embarazos^(4,5). Tres pérdidas en 0,4-1%^(1,4,5).

ETIOLOGÍA

La mayoría de pérdidas aisladas son debidas a aneuploidía fetal espontánea⁽²⁾. Las pérdidas recurrentes son debidas a causas variadas^(1,2): genéticas, autoinmunes, endocrinas, anatómicas maternas, infecciosas y trombophilia. 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^(1,2,4,5).

DIAGNÓSTICO

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

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.^(1,2,4-10)

Trombofilia hereditaria

En el estudio nacional sobre Trombofilia y PRE (A. Otero y cols⁽¹¹⁾) se constató asociación significativa de pérdida recurrente con FVL, Lipo A, MTHFR homocigota, FIIG20210A.

La Revisión Sistemática de Robertson et al⁽¹²⁾ constató asociación significativa de FVL homocigoto y FIIG20210A heterocigoto en pérdida temprana, definida como menor a 24 semanas de gestación. Constató asociación significativa de déficit de PS, FVL y FIIG20210A en pérdida tardía, definida como mayor a 24 semanas de gestación.

Persiste polémica respecto al peso de la relación causal entre TH y pérdida de embarazo^(3,7,9,10,13-16) En el trabajo de Robertson y col⁽¹²⁾ se señala un riesgo absoluto bajo de las anteriores trombofilias hereditarias en la PRE.

En cuanto al estudio de Trombofilia hereditaria en PRE persiste polémica y discrepancias entre diferentes Guías y Consensos:

El Consenso Latinoamericano 2008 del grupo CLAHT⁽¹⁷⁾ señala: "Cuando una mujer tiene una historia obstétrica de complicaciones por insuficiencia placentaria deben buscarse causas de trombofilia genética".

Las guías Italianas⁽¹⁰⁾ recomiendan realizar *screening* para trombofilia en mujeres con PRE o MFI Inexplicada. (Grado C*).

Las Dutch Guidelines⁽⁷⁾ recomiendan estudiar TH (AT, PC, PS, FVL, FII G20210A y factor VIII) únicamente en casos de antecedentes de ETEV y/o defectos conocidos de trombofilia en familiares de primer grado, en combinación con una historia de ETEV.

La Guía del ACCP⁽⁹⁾ 2008 no recomienda estudio de TH en PRE.

La British Guideline⁽¹⁶⁾ no efectúa recomendaciones sobre TH en PRE.

Recomendación

En PRE menor a 24 semanas de gestación se recomienda solicitar: FVL y FII G20210A (2B).

En PRE mayor a 24 semanas se recomienda solicitar: FVL, FII G20210A y PS (2B).

Debido a no encontrar claras recomendaciones de estudio se deja en libertad al médico actuante para solicitar otros estudios de trombofilia hereditaria según cada caso particular.

Tratamiento

PRE y SAFE (ver capítulo de SAFE).

PRE y TH: Existe polémica respecto al tratamiento de la TH y PRE.^(18,19)

Existen estudios no randomizados vs. placebo que evidencian un beneficio de HBPM en TH y pérdida de embarazo^(3,20,21)

Una Revisión Cochrane⁽²²⁾ de 2010, no constató beneficio en el uso de HBPM o AAS en PRE sin presencia de SAFE.

Las guías Italianas⁽¹⁰⁾ recomiendan: dosis de HBPM profiláctica anteparto en mujeres heterocigotas para FVL o FII G20210A y PRE. Y 6 semanas luego del parto. (Grado C*).

ACCP⁽⁹⁾ 2008: No indica tratamiento en caso de TH y PRE.

Dutch Guidelines⁽⁷⁾ 2007: no recomiendan tratamiento dado la falta de evidencia.

British Guideline⁽¹⁶⁾ 2009: no recomiendan tratamiento antitrombótico a embarazadas basado en tests de TH.

Recomendación: HBPM profiláctica en casos de PRE y documentación de FVL, FII G20210A y déficit de PS. (3C)

PRE de causa inexplicada

Los estudios ALIFE⁴ y SPIN⁵ del año 2010, prospectivos y randomizados, evaluaron beneficio de tratamiento en PRE de causa inexplicada.

ALIFE⁴: AAS aislada o combinada con Nadroparina no mejoraron la tasa de nacidos vivos en comparación con placebo.

SPIN⁵: El uso de AAS y Enoxaparina en mujeres con PRE no tienen beneficio en prevención de una pérdida futura comparado con cuidado fetal intensivo.

Es de señalar que estos 2 estudios no descartaron TH para definir PRE de causa inexplicada.

Recomendación: no estaría indicado el uso de AAS o HBPM en PRE de causa inexplicada (IE).

*Recomendaciones de PRE consensuadas en PARO (ver anexo)

BIBLIOGRAFÍA

1. Tulandi T, Al-Fozan H, Lockwood C, Bars V. UpToDate. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. Last literature review version 18.1: Feb 2010
2. Allison JL, Schust D. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:446-450.
3. Carp H. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 2006; 33: 429-442
4. 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.
5. 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.
6. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No 17. Revised May 2003
7. Guideline recurrent miscarriage; The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG); 2007 Aug 06. 20p.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 Feb;4(2):295-306.
9. 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.
10. 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.
11. Otero AM, Pou R, Pons JE, *Lens D; De Lisa E, Dellepiane M, Storch E, Attarian D, Ferrari A, Pierri S, Motta N.* Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Med Urug* 2004; 20:106-113.
12. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia and pregnancy: a systematic review.* *Brit J Haematol* 2006; 132(2): 171-196.
13. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications:

- cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007 Jul; 5(Suppl 1):276-82.
14. 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; 112(2 Part 1): 320-24.
 15. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009; 23(4):143-147.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications-- No. *J Thromb Haemost* 2003; 1(10): 2073-4
 19. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications--Yes. *J Thromb Haemost* 2003; 1(10): 2070-2
 20. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006 Sep; 33(3):443-56.
 21. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. 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.
 22. 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.

Amenaza de aborto (AA) y trombofilia

Dr. Sebastián Galeano

La AA corresponde a la hemorragia que se produce a través del cuello uterino cerrado en el primer trimestre de la gestación. Es la complicación más frecuente y ocurre en aproximadamente en 1 de cada 5 embarazos (16-25%)⁽¹⁾. Habitualmente es indoloro y en general no es posible determinar la etiología del sangrado. Si bien no siempre es seguido de aborto espontáneo (AE), la existencia de AA se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones durante el embarazo.² La ecografía puede constatar la presencia de hematoma subcoriónico que suele ser la fuente de hemorragia. Asimismo es útil en predecir la evolución ya que de constatare actividad cardíaca, es más probable que el embarazo continúe su curso.⁽³⁾

Se define AE como la pérdida espontánea de embarazo antes de la viabilidad fetal (que se corresponde con un peso igual o inferior de 500 gramos o edad gestacional inferior a 22 semanas). Ocurre con alta frecuencia, se estima que entre 8-20% de los embarazos menores a 20 semanas tendrán AE^(4,5). Ochenta por ciento de éstos en las primeras 12 semanas, disminuyendo la frecuencia con el incremento de la edad gestacional. Si se consideran los embarazos subclínicos (detectados exclusivamente por seguimiento con β -HCG), la tasa de embarazos perdidos en un estudio poblacional llegó a 31% (70% de éstos o 22% de todos los embarazos ocurrieron antes de que el embarazo sea detectado clínicamente).⁽⁵⁾

La etiología del AE es desconocida en 50% o más de los casos. Frecuentemente corresponde a huevo anembrionado cuando es precoz. Cuando la causa del AE es conocida corresponde en la mayoría a alteraciones cromosómicas⁽⁶⁾. La posible asociación entre AA o AE aislado con la existencia de TH o adquirida es un tema de intenso debate e investigación.

Si bien se encuentra asociación entre PRE precoz del embarazo y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos⁽⁷⁾, no parece haber asociación significativa entre AE aislado y la existencia de positividad para inhibidor lúpico o anticuerpos anticardiolipina.⁽⁸⁾

Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti β 2-glicoproteína I parece incrementar el riesgo de pérdida de la gestación en pacientes con AA durante el primer trimestre.⁽⁹⁾

Respecto a TH y pérdida de embarazo, los resultados de los estudios son discordantes⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ pero un metanálisis que evaluó la asociación entre TH y complicaciones obstétricas concluye que si bien la presencia de FVL, FII G20210A y deficiencia de PS se asocian con PRE en el primer trimestre, no fue posible demostrar una asociación entre TH y pérdida del embarazo temprana no recurrente, indicando la necesidad de estudios específicos para evaluar esta situación.⁽¹⁵⁾

Si bien existen diversos estudios de intervención terapéutica en AA (principalmente con progestágenos y reposo en cama), no parecería haber estudios clínicos adecuados de evaluación del uso de anticoagulantes/antiagregantes o en función del estudio de trombofilia en el contexto de AA.⁽¹⁾

Las guías terapéuticas, en el contexto de AA o AE precoz no recurrente, no realizan mención a la necesidad de evaluar trombofilia o de realizar intervención terapéutica en función de la existencia de trombofilia.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Conclusiones respecto a AA

- Complicación frecuente del embarazo
- Generalmente de causa desconocida
- Asociación entre estudio positivo para anticuerpos anti β 2-GP1 y progresión a AE
- Guías no indican conducta respecto a valoración de TH y trombofilia adquirida en AA
- Sin estudios clínicos controlados que establezcan beneficios de intervención terapéutica en función de estudios de TH o trombofilia adquirida en AA

***Recomendaciones consensuadas en PARO (ver anexo).**

BIBLIOGRAFÍA

1. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ.* 2004 Jul 17; 329(7458):152-5.
2. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 2010; 117:245-257.
3. Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod* 1997 Dec; 12(12):2820-3.
4. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003 Mar; 79(3):577-84.
5. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *Engl J Med* 1988 Jul 28; 319(4):189-94.
6. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a