

- 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

- case-control study. *Hum Reprod* 2002 Feb;17(2):446-51.
7. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006 Nov; 33(11):2214-21.
 8. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991 Oct 10; 325(15):1063-6.
 9. Mezzesimi A, Florio P, Reis FM, D'Aniello G, Sabatini L, Razzi S, Fineschi D, Petraglia F. The detection of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Aug; 133(2):164-8.
 10. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJ. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996 Oct 5; 348 (9032):913-6.
 11. Dawood F, Farquharson R, Quenby S, Toh CH. Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss. *Fertil Steril* 80(3): 649-650.
 12. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 91(2): 290-295.
 13. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78(1):58-62.
 14. van Dunne FM, Doggen CJ, Heemskerk M, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005; 20:802-806.
 15. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003 Mar 15; 361(9361):901-8.
 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. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss. Guideline N° 25. London: RCOG, 2006.
 18. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Venous Thromboembolism, Thrombophilia. *Chest* 2008; 133; 844S-886S.
 19. 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.
 20. Otero AM, Sarto A, Amigo MC, Mijares M, Amante de Guggiari P, De Lisa E, Chumpitaz Gloria, Meschengieser S. Trombophilia y embarazo: consenso del Grupo CLAHT. *Arch Med Interna (Montevideo)*;30(2/3):59-63, set. 2008.

Síndrome antifosfolípido del embarazo

Dra. Mariana Stevenazzi

El SAF, descrito por Hughes en 1983, es la trombofilia adquirida más frecuente. Puede ser primario (idiopático) o secundario (en el 95% de los casos a LES). El SAFE es causa de importantes problemas para el binomio materno-fetal: trombosis materna, RCIU, abortos recurrentes entre otros. Se postula también 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), efecto 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 antifosfolípidos (APAs) 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).

CUÁNDO DEBEMOS SOSPECHAR UN SAF

Frente a la ocurrencia de trombosis inexplicadas, alteraciones del embarazo vinculables, trombocitopenia inexplicada, alargamiento del tiempo de protrombina o aPTT, *livedo reticularis*, u otras alteraciones relacionadas a SAF (nefrológicas, neurológicas, cardíacas, entre otras).

Recomendación de screening de APAs según la ACCP'08, COGA (Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras), grupo CLATH'08, entre otros (Guías Italianas, Británicas, entre otras):

- Frente a historia médica u obstétrica sugestiva de SAF.
- PRE (3 o más AE < de 10 semanas) o Pérdida Fetal Tardía (PFT) (AE > 10 semanas) - ACCP: (IA), pretérminos < 34 semanas en relación a Pre-E severa o Eclampsia, RCIU (2C) o insuficiencia placentaria documentada (Eco doppler, Non Stress Test/NST). (Algunos consideran PRE 2 o más AE < 10 semanas).⁽¹⁻⁵⁾

DEFINICIÓN DE SAFE

Se define SAFE según los criterios de Sapporo (1999) y revisados en Sydney 2006 (Miyakis et al), debiendo estar presente 1 criterio clínico más 1 de laboratorio.^(6,7)

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 (RCIU < p5 por ECO), oligohidramnios, hipoxemia fetal, sugeridos por Ecodoppler 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 endócrinas maternas).

Criterios de laboratorio: presencia de APAs en dos o más ocasiones, con una diferencia de 12 semanas como mínimo, según criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) '05: **ACA** (anticuerpos anticardiolipinas): isotipos IgG o IgM > de 40U GPL o MPL o > de percentil 99. **Anti β2 GPI** (anti beta 2 glicoproteína I) IgG o IgM > percentil 99. **AL** (anticoagulante lúpico) positivo.

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, etc. El estudio de otros Ac que pueden estar presentes en el SAF pero menos frecuentes y de