

DOI: 10.26445/06.02.3

REVISIÓN

Estados protrombóticos y pérdida de embarazo

Prothrombotic states and pregnancy loss

Estados protrombóticos e perda de gravidez

Matilde Boada

ORCID: 0000-0003-3836-8751

Hematóloga. Asistente Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. UdelaR.

Resumen: Las pérdidas de embarazos son una complicación obstétrica frecuente. Se conoce que, 15% de las mujeres embarazadas tienen al menos una pérdida esporádica. El 5% experimentan 2 pérdidas, y hasta un 1% 3 o más. La edad materna avanzada, la multiparidad y el antecedente de pérdida de embarazo previo aumentan el riesgo. La vinculación de los estados protrombóticos, hereditarios y adquiridos, con las pérdidas de embarazo se relaciona con el hecho de que para que se mantenga el embarazo es necesario exista una adecuada circulación placentaria. A lo largo de los años se ha estudiado la relación que existe entre los diferentes estados protrombóticos hereditarios y adquiridos con estas complicaciones vasculares que determinan pérdidas de embarazo y complicaciones obstétricas. Se realiza una revisión sobre las trombofilias hereditarias y adquiridas con ésta entidad.

Palabras clave: estado protrombótico, pérdida de embarazo.

Abstract: Pregnancy losses are a common obstetric complication. It is known that 15% of pregnant women have at least one sporadic loss. 5% experience 2 losses, and up to 1% 3 or more. Advanced maternal age, multiparity, and a history of prior pregnancy loss increase the risk. The link between hereditary and acquired prothrombotic states with pregnancy losses is related to the fact that adequate placental circulation is necessary for the pregnancy to be maintained. Over the years, the relationship between the different hereditary and acquired prothrombotic states with these vascular complications that lead to pregnancy losses and obstetric complications has been studied. A review is carried out on the hereditary and acquired thrombophilias with this entity.

Key words: prothrombotic state, pregnancy loss.

Resumo: A perda da gravidez é uma complicação obstétrica comum. Sabe-se que 15% das gestantes apresentam pelo menos uma perda esporádica. 5% experimentam 2 perdas e até 1% 3 ou mais. Idade materna avançada, multiparidade e história de perda de gravidez anterior aumentam o risco. A ligação entre os estados protrombóticos hereditários e adquiridos com as perdas gestacionais está relacionada ao fato de que a circulação placentária adequada é necessária para a manutenção da gravidez. Ao longo dos anos, estudou-se a relação entre os diferentes estados pró-trombóticos hereditários e adquiridos com essas complicações vasculares que levam à perda da gravidez e complicações obstétricas. É realizada uma revisão das trombofilias hereditárias e adquiridas com essa entidade.

Palavras-chave: estado pró-trombótico, perda de gravidez.

Recibido: 06/02/2021 - **Aceptado:** 31/05/2021

Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

Correspondencia: E-mail: maristevenazzi@gmail.com

Las pérdidas de embarazos son una complicación obstétrica frecuente. Se conoce que, 15% de las mujeres embarazadas tienen al menos una pérdida esporádica. El 5% experimentan 2 pérdidas, y hasta un 1% 3 o más ¹. La edad materna avanzada, la multiparidad y el antecedente de pérdida de embarazo previo aumentan el riesgo.

Si bien hay factores que se conoce asocian un riesgo incrementado, en hasta un 50% de las pérdidas recurrentes no se identifica una causa ².

Se define aborto espontáneo como la finalización involuntaria del embarazo antes de la semana 20 de gestación o con un peso por debajo de los 500 gr. Sin embargo, en el año 2011, se propone un cambio de la nomenclatura y se denominan pérdidas peri-implantación (menor de 5 semanas), pérdidas pre-embrionarias (entre las 5 y 6 semanas), embrionarias (entre la semana 7 y la 10), fetal (entre la 11 y las 20 semanas) y óbito fetal (mayor de 20 semanas) ³.

Existen diferentes definiciones de Pérdida Recurrente de Embarazo (PRE). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como 3 o más pérdidas consecutivas antes de las 20 semanas. Por otra parte la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva así como la Sociedad Europea de Reproducción Asistida lo considera cómo dos o más pérdidas consecutivas de gestaciones evidenciadas por ecografía ^{4,5}.

La vinculación de los estados protrombóticos, hereditarios y adquiridos, con las pérdidas de embarazo se relaciona con el hecho de que para que se mantenga el embarazo es necesario exista una adecuada circulación placentaria ⁶.

Existen complicaciones vasculares del embarazo que tendrían como mecanismo una disminución en la invasión trofoblástica, hipoperfusión útero-placentaria, hipoxia e isquemia placentaria ⁷.

A lo largo de los años se ha estudiado la relación que existe entre los diferentes estados protrombóticos hereditarios y adquiridos con estas complicaciones vasculares que determinan pérdidas de embarazo y complicaciones obstétricas.

a) Síndrome Antifosfolípídico (SAF)

Existe suficiente evidencia para relacionar la presencia de anticuerpos antifosfolípídicos con ciertas complicaciones obstétricas. Tabla 1 ^{8,9}.

Trombofilia	OR (IC 95%) pérdida embrionaria recurrente	OR (IC 95%) pérdida fetales precoces	OR (IC 95%) pérdida fetales tardías
Factor V Leiden Homocigoto	-	-	1,98 (0,40-9,69)
Factor V Leiden Heterocigoto	1,91 (1,01-3,61)	4,12 (1,93-8,81)	2,06 (0,40-9,69)
Factor II G20210A Homocigoto	-	-	-
Factor II G20210A Heterocigoto	2,70 (1,37-5,34)	8,60 (2,18-33,95)	2,66 (1,28-5,53)
Déficit de proteína C	-	-	3,05 (0,24-30,51)
Déficit de proteína S	-	-	20,09 (3,70-109,15)
Déficit de antitrombina	-	-	7,63 (0,30-196,36)
Anti Cardiolipina	5,05 (1,82-14,01)	3,4 (1,33-8,68)	-
Inhibidor Lúpico	-	2,97 (1,03-8,56)	14,28 (4,72 – 43,2)

Tabla 1: Riesgo de pérdidas gestacionales con Estados Protrombóticos
Metanálisis de Robertson ¹⁰

Es así que la presencia de 3 o más abortos precoces (< 10 semanas), 1 o más muertes fetales tardía (> 10 semanas) así como un pretérmino de 34 semanas o menos vinculado a insuficiencia placentaria, constituyen criterios clasificatorios de SAF ¹¹.

Todas las recomendaciones internacionales coinciden en la necesidad de estudiar SAF en las pacientes con PRE y/o muerte fetal tardía ^{5,12,13}. Las pautas de Trombofilia y Mujer del 2014 ya planteaban la necesidad de estudiar SAF en ambas situaciones ¹⁴.

b) Trombofilias Hereditarias (TH)

Los datos son inconsistentes. Parecería existir una débil asociación con pérdidas del segundo trimestre ¹⁵. Dada la baja frecuencia en la población general de los déficits de antitrombina (AT), proteína C (PC) y proteína S (PS), la asociación de éstas y la PRE ha sido difícil de evaluar y los trabajos han arrojado resultados contradictorios.

No existe asociación entre PRE embrionarias o pre-embrionaria y trombofilia hereditaria, aunque para algunos defectos como Factor V Leiden, Factor II G20210A y el déficit de PS podría existir un discreto aumento ^{16,17}.

Con respecto a las pérdidas fetales, algunos estudios muestran aumento discreto del riesgo en pacientes con TH. En la tabla 1 se muestra el riesgo estimado para los diferentes defectos. No existe evidencia de asociación de PRE con polimorfismos de la MTHFR, PAI, elevación de Lipoproteína(a), elevación del Factor VIII ni elevación de Homocisteína.

Si bien la evidencia es controversial, las pautas Trombofilia y Mujer del 2014 proponían solicitar Factor V Leiden y Factor II G20210A en PRE menores de 24 semanas y Factor V Leiden, Factor II G20210A y PS en PRE mayores de 24 semanas ¹⁴. Por otra parte, la mayoría de las recomendaciones internacionales recomiendan no estudiar TH en las PRE tempranas. Las recomendaciones CHEST ya desde el 2012 plantean que las pacientes con complicaciones obstétricas no debían ser estudiadas en búsqueda de trombofilias hereditarias ¹⁸.

Las guías del Royal College del 2011 por otra parte, recomiendan la búsqueda de TH solo en los casos de pérdidas del segundo trimestre en embarazo en adelante y sugieren que la búsqueda se limite a Factor V Leiden, Factor II G20210A y Proteína S ¹³.

En 2017 se publicaron las guías de la Sociedad Europea de Reproducción Asistida que recomiendan no estudiar trombofilias hereditarias en PRE ⁵.

A pesar de que se pueden solicitar por la débil asociación que hay entre PRE y trombofilia, no hay evidencia que sustente el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o AAS. Una pregunta que la comunidad científica se ha hecho por años es si es de utilidad utilizar HBPM en pacientes con pérdidas recurrentes del embarazo y TH. No hay datos que avalen con rigor científico un beneficio a favor de la utilización de HBPM en mujeres con historia de aborto recurrente y trombofilia hereditaria. De hecho, existe un meta-análisis reciente que muestra que no hay beneficio del tratamiento con HBPM en la prevención de pérdidas de embarazo tempranas y tardías en mujeres con TH ¹⁹.

Es por todo lo anterior que en la presente pauta se recomienda no estudiar TH en pacientes con pérdidas de embarazo.

Recomendaciones

Definición de PRE como 2 o más pérdidas consecutivas de gestaciones evidenciadas por ecografía.

Estudio de SAF (Anticardiolipina, AntiB2 Glicoproteína 1 e Inhibidor Lúpico) en todas las pacientes que presenten PRE y/o muerte fetal tardía.

No estudiar TH en los casos de PRE temprana.

No solicitar TH en las pérdidas tardías de embarazos.

No se recomienda la utilización de HBPM con criterio de prevención de pérdida de embarazo en pacientes con TH.

Bibliografía

- 1- Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract.* 2015;24 Suppl 1(Suppl 1):38-55. doi: 10.1159/000365973.
- 2- Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2015; 42(1):117-134.
- 3- Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet. Gynecol.* 2011;118(6):1402-8.
- 4- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
- 5- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
- 6- Grandone E, Tomaiuolo M, Colaizzo D, Ames P, Margaglione M. Role of Thrombophilia in Adverse Obstetric Outcomes and Their Prevention Using Antithrombotic Therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009; 35(07):630-643.
- 7- Macklin R. Reversing the presumption: the IOM report on women in health research. *J Am Med Womens Assoc (1972).* 1994 Jul-Aug;49(4):113-6, 121.
- 8- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006;132(2):171-196.
- 9- Heilmann L, Schorch M, Hahn T, Adasz G, Schilberz K, Adiguzel C, et al. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: report on a retrospective study. *Semin. Thromb. Hemost.* 2008;34(8):794-802.
- 10- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006;132(2):171-96.
- 11- 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 (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- 12- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- 13- Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline 37b). London: RCOG; 2011.
- 14- Zunino J. Trombofilia y embarazo: Pautas de diagnóstico y tratamiento. Pérdida recurrente de embarazo. *Arch. Med Int. Montevideo* 2011; 33 (supl.2).
- 15- Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 1993;60(5):820-5.
- 16- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet.* 2003;361(9361):901-908.
- 17- Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezal M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstet Gynecol.* 2008 Mar;111(3):710-4. doi: 10.1097/AOG.0b013e318163747c.
- 18- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
- 19- Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016;127(13):1650-1655.

Aportes de cada autor al trabajo

Matilde Boada: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.