

Hemostasia y trombosis en las complicaciones obstétricas

Disorders of thrombosis and haemostasis in pregnancy

**Tratamiento antitrombótico
en las complicaciones obstétricas.
Rol de la heparina luego
de los estudios randomizados**

**Antithrombotic therapy in obstetric complications
Role of heparin after randomized trials**

Gumpel CG

LAHT. Laboratorio de Hemostasia y Trombosis

carinagumpel@yahoo.com.ar



**III CURSO
EDUCACIONAL
DE LA ISTH.
EDUCACIONAL I**

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 226-232
Septiembre 2016

Palabras clave: Embarazo,
Antitrombótico,
Heparina.

Keywords: Pregnancy,
Antithrombotic,
Heparin.

Resumen

A partir de los primeros casos publicados acerca del éxito de la heparina en el tratamiento de las complicaciones obstétricas su uso ha aumentado en la última década de manera exponencial, haciéndose extensivo a pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, trombofilias hereditarias e inclusive a abortadoras sin trombofilia.

De esta manera surgen casi como una necesidad los estudios randomizados en embarazos. Hoy disponemos de estos estudios que evalúan la utilidad de la heparina en abortadoras tempranas, muerte fetal y complicaciones vasculares placentarias e incluso de metaanálisis.

El objetivo del presente trabajo es revisar la aplicabilidad de los resultados de estos trabajos, cuál es la población de pacientes representadas y cuáles son los casos que no son alcanzados y que resultan muy difíciles de ser randomizados y, finalmente, cuáles serían las indicaciones de la heparina como consecuencia de los mismos.

Abstract

Since first published cases about the success of heparin in obstetric complications its use in the last decade has increased exponentially. Now it is used in patients with positive antiphospholipid antibodies, inherited thrombophilias and also in women without thrombophilias.

In this way, randomized trials in pregnancy are really needed. At present we have trials as well as meta-analysis that evaluate heparin utility in early miscarriages, fetal death and also in placental vascular complications.

The purpose of this revision is to analyze the applicability of these results, which population is represented or not and which are the cases that are very difficult to be randomized.

And finally which would be the heparin indications after these trials.

Introducción

El descubrimiento de la heparina data del año 1916, sin embargo ingresó recién en los estudios clínicos en el año 1935.

Además de su efecto anticoagulante y antiinflamatorio, también ejerce un rol en el proceso de implantación y placentación.

Los primeros trabajos publicados acerca del uso de heparina en las complicaciones obstétricas datan de inicios de la década del '90 en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, y ya hacia finales de la misma su uso se hizo extensivo a pacientes con trombofilias hereditarias.

Los primeros casos tratados estaban representados por complicaciones muy severas, lo cual contribuyó a establecer la ventaja terapéutica e incrementó enormemente su uso en la década siguiente, aún en complicaciones leves y en pacientes sin trombofilia. De esta manera surge la necesidad de los estudios randomizados que permitan definir o no una diferencia estadísticamente significativa.

Heparina en el proceso de implantación – placentación

La “implantación” representa un paso crítico para el establecimiento del embarazo. Para ser exitosa requiere de un endometrio receptivo, un embrión normal en el estadio de blastocito y un diálogo sincronizado entre la madre y el embrión en desarrollo. Muchos de los eventos destinados a la remodelación uterina se inician tempranamente, aún antes del inicio de la implantación con la deciduización del endometrio.

El proceso de “implantación” tiene inicio cuando el embrión libre toma contacto con el endometrio durante la “ventana receptiva” en la cual responde a señales del blastocito, este proceso se estabiliza en la fase de “adhesión” y por último se produce la “invasión” que representa la penetración del embrión a través del estroma endometrial. Esta fase está comandada por el trofoblasto.

La heparina ejerce un rol en todas las etapas del proceso de implantación: afecta la expresión de moléculas de adhesión, de metaloproteinasas, en el fenotipo y apoptosis del trofoblasto⁽¹⁾.

Estos efectos de la heparina en el proceso de implantación, más bien ligados a su acción antiinflamatoria, son los que han derivado en su utilización en complicaciones obstétricas tempranas, tales como los abortos recurrentes.

El proceso de invasión trofoblástica se continúa con la penetración de las arterias y arteriolas espiraladas convirtiéndose en trofoblasto endovascular que transforma la capa de músculo liso y el endotelio y de esta manera convierte vasos de pequeño calibre y alta resistencia en vasos de gran calibre y baja resistencia capaces de responder a la demanda de la unidad feto placentaria en crecimiento con un aumento en el flujo sanguíneo materno.

Una invasión trofoblástica insuficiente es el defecto primario que deriva en una conversión inadecuada de las arterias uterinas y lleva a una disminución en el flujo uteroplacentario y constituye la base para el desarrollo posterior de preeclampsia o restricción en el crecimiento intrauterino⁽¹²⁾.

Considerando el origen de estos trastornos, dependientes de una óptima placentación; el rol de la heparina en la prevención de estas complicaciones es diferente comparado con su efecto en la fase de implantación.

Abortos recurrentes

Es muy frecuente que parejas que han experimentado 1 ó más pérdidas de embarazo suelen sentirse devastadas. Si bien aproximadamente un 15 – 20 % presentará un aborto en el primer trimestre, sólo el 1 – 2 % cursará 3 ó más pérdidas. Esto implica que el pronóstico en general es muy bueno y que un alto porcentaje logrará naturalmente la maternidad.

A pesar de que estas pérdidas suelen tener un origen multifactorial, entre las que debe destacarse las aneuploidías, son un motivo de consulta frecuente, en busca del chequeo para trombofilias y eventual tratamiento con heparina.

El éxito de un embarazo depende del desarrollo y mantenimiento de un lecho útero – placentario adecuado. Por otro lado el embarazo representa un estado hipercoagulable que es progresivo y máximo al término. El tratamiento antitrombótico podría tener un lugar en la prevención de las complicaciones obstétricas.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) representa el antitrombótico de elección, ya que, a diferencia de otros anticoagulantes, no atraviesa la placenta y tiene un óptimo perfil de seguridad tanto fetal como materno.

En el año 1997 los resultados del estudio randomizado publicado por Rai mostraban una diferencia significativa a favor de la combinación heparina + aspirina con una tasa de nacidos vivos del 71 % versus un 42

% en el grupo tratado sólo con aspirina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos⁽¹⁾. Sin embargo la mayor parte de la experiencia en el uso de heparina en el embarazo proviene de estudios que utilizan controles históricos⁽²⁾ o de casos y controles⁽³⁾.

Los estudios randomizados ALIFE y SPIN^(4,5) no lograron demostrar una ventaja estadísticamente significativa de la combinación nadroparina o enoxaparina respectivamente, en pacientes abortadoras.

El estudio ALIFE comparó la tasa de nacidos vivos en el tratamiento combinado de nadroparina más dosis bajas de aspirina versus dosis bajas de aspirina versus placebo. Las tasas de nacidos vivos fueron de 69,1 %, 61,6 % y 67 % respectivamente (p: 0,52). Por otro lado, tanto en éste como en otros estudios tampoco se observa una ventaja terapéutica de la aspirina.

En el estudio SPIN el grupo enoxaparina más aspirina presentó una tasa de abortos del 22 % mientras el grupo sometido a vigilancia clínica intensiva un 20 %. OR 0,91 (IC 0,52 – 1,59).

Sin embargo, ¿son estos estudios representativos de la población general de abortadoras?

Ambos estudios incluyeron pacientes con 2 ó más abortos. La probabilidad de cursar un embarazo exitoso luego de 2 abortos es del 76 % y, si bien en un estudio no hubo diferencias significativas entre 2 y 3 abortos, es probable que al menos una parte de las pacientes incluidas tenía naturalmente un excelente pronóstico.

El aumento en la edad materna disminuye la posibilidad de éxito en futuros embarazos. Luego de 2 abortos un 92 % de mujeres de 20 años alcanzará la maternidad comparado con un 60 % de mujeres de 45 años⁽⁶⁾. La principal causa de abortos tempranos es la falla citogenética embrionaria con cariotipos maternos y paternos normales. Las aneuploidías esporádicas no son consideradas fallas de tratamiento. Dado que los cariotipos no fueron sistemáticamente estudiados en SPIN ni en ALIFE, disminuyen las chances de encontrar una ventaja terapéutica. Independientemente del número de abortos previos (con citogenéticos desconocidos) el antecedente de 2 abortos euploides identificaría una población con alto riesgo de recurrencia⁽⁷⁾. Finalmente los resultados de estos estudios no pueden hacerse extensivos a pacientes con trombofilia, ya que abortadoras con antifosfolípidos fueron excluidas y sólo un 3,5 % de las mujeres incluidas en SPIN y 16 % en ALIFE presentaban trombofilias hereditarias.

El estudio ALIFE 2, actualmente en fase de reclutamiento, tiene como objetivo primario evaluar la tasa de nacidos vivos en mujeres con historia de 2 ó más abortos o muerte fetal y trombofilia hereditaria tratadas con o sin el agregado de HBPM además de la vigilancia clínica⁽⁸⁾.

Más recientemente Pasquier et al⁽⁹⁾ evaluaron en el estudio PREFIX, doble ciego randomizado, controlando la utilidad de enoxaparina versus placebo en mujeres con historia de 2 ó más abortos espontáneos y sin trombofilia, no logrando demostrar diferencia significativa en el uso de heparina.

En conclusión, los resultados de los estudios randomizados hasta la fecha no lograron demostrar una ventaja en el tratamiento con heparina de bajo peso molecular, en mujeres con historia de abortos espontáneos de causa desconocida y sin trombofilias. Queda aún por definir cuál es el verdadero rol de la heparina en la prevención de la recurrencia en el caso de mujeres con trombofilias hereditarias.

Complicaciones vasculares placentarias

El mecanismo fisiopatológico propuesto que vincula la presencia de una trombofilia con una mala evolución obstétrica (preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino, *abruptio placentae*, muerte fetal intraútero) es la insuficiencia placentaria consecuencia del efecto sinérgico entre el estado protrombótico materno y el estado hipercoagulable del embarazo que deriva en trombosis a nivel de la micro y macrovasculatura en la interfase materno fetal.

Por otro lado, el antecedente de complicaciones vasculares placentarias incrementa el riesgo de recurrencia. Esta recurrencia puede ser igual o diferente al evento inicial e inclusive como tromboembolismo venoso.

Si bien el tratamiento antitrombótico con HBPM o HBPM combinado con AAS puede prevenir el desarrollo de estas complicaciones y ha sido el tratamiento de elección en los últimos 15 – 20 años, los resultados de los estudios randomizados muchas veces resultan contradictorios.

El estudio FRUIT RCT⁽¹⁶⁾ evaluó en pacientes con historia de complicaciones hipertensivas precoces (preeclampsia/ HELLP; pequeños para la edad gestacional: peso al nacimiento < P10) antes de la semana 34 y trombofilia hereditaria la utilidad del agregado de HBPM (dalteparina) al tratamiento ha-

bitual con aspirina. Los resultados evidenciaron una ventaja en el agregado temprano de HBPM antes de la semana 12, logrando disminuir la recurrencia de complicaciones hipertensivas tempranas, con un NNT de 12.

Sin embargo no se encontraron diferencias cuando se consideró de manera global la reducción en los trastornos hipertensivos independientemente de la edad gestacional.

Por el contrario, el estudio HAPPY⁽¹⁷⁾ randomizó pacientes con historia de complicaciones vasculares placentarias (preeclampsia leve o severa, HELLP, restricción en el crecimiento intrauterino, pérdidas fetales tardías, más allá de la semana 15 o *abruptio placentae*) y trombofilias a recibir o no nadroparina. Si bien este estudio fue cerrado precozmente, al momento del análisis interino por considerar innecesario su prolongación, no logró demostrar una ventaja en el agregado de heparina en la prevención de estas complicaciones y no recomienda su uso.

Un estudio más reciente, TIPPS⁽¹⁴⁾ también randomizado, fue desarrollado con el fin de establecer si el uso durante el embarazo de HBPM (dalteparina) reduce el riesgo de tromboembolismo venoso y de complicaciones vasculares placentarias en mujeres con trombofilia y alto riesgo de complicaciones obstétricas.

Los resultados de este estudio no logran identificar una ventaja terapéutica en el tratamiento antitrombótico. Un 40 % de las pacientes en el grupo control y un 30 % en el grupo dalteparina recibieron ade-

más AAS. El análisis de subgrupos tampoco mostró diferencias significativas, pero estos resultados no deben ser generalizados, dado el pequeño tamaño de cada subgrupo.

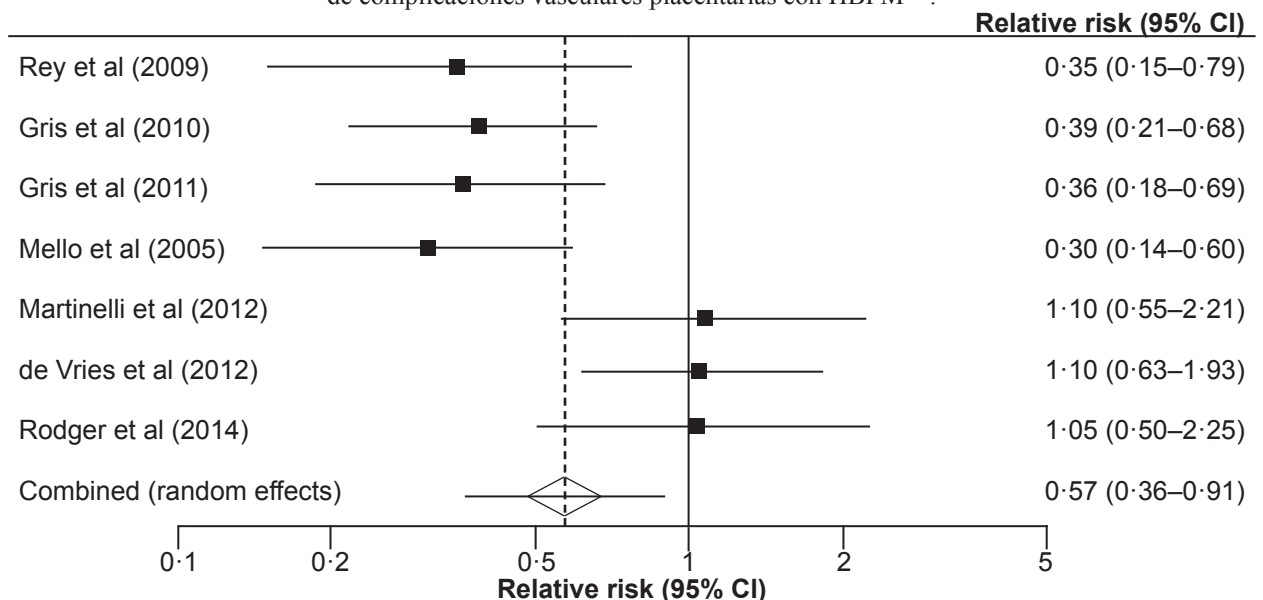
Una característica que comparten la mayoría de estos estudios, es la baja capacidad de reclutamiento, de hecho el período de reclutamiento del estudio TIPPS se extendió por 12 años (desde año 2000 a 2012), con 15 centros que no lograron randomizar ningún paciente, y el estudio FRUIT, cuya fase de reclutamiento se extendió por 9 años (2000 – 2009). Esto sugiere, además, que muy probablemente los casos más severos no sean incluidos y por lo tanto no sean alcanzados por los resultados.

Por otro lado, resultados disímiles aún provenientes de estudios bien diseñados condujeron a la realización de un meta-análisis⁽¹⁸⁾ de los estudios randomizados que comparan HBPM versus no HBPM en la prevención de complicaciones vasculares placentarias.

El análisis global (Gráfico 1) en el que están incluidos los estudios FRUIT, HAPPY y TIPPS entre otros, muestra que un 18,7 % de las mujeres tratadas con HBPM versus un 42,9 % de las mujeres no tratadas con HBPM ($p < 0,01$) presentaron recurrencia de complicaciones vasculares placentarias severas. Riesgo relativo de reducción (RRR) fue de 0,52 (IC 0,32 – 0,86). Resultados similares se obtuvieron en la prevención de complicaciones vasculares placentarias precoces, previas a la semana 34.

No se observó un beneficio en abortos tempranos ni en formas leves de complicaciones placentarias.

Gráfico 1: Meta análisis de los estudios randomizados que evalúan RRR de recurrencia de complicaciones vasculares placentarias con HBPM⁽¹⁸⁾.



Síndrome antifosfolípido (SAF) obstétrico

Los anticuerpos antifosfolípidos representan la trombofilia adquirida por excelencia.

Inducen un fenotipo proinflamatorio, pro adhesivo y pro coagulante a nivel de la vasculatura. A esto se suma la activación del complemento como mecanismo de amplificación.

La marcada heterogeneidad existente entre los diferentes estudios sobre anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones obstétricas interfiere en la posibilidad de arribar a conclusiones firmes.

Esta heterogeneidad puede explicarse, al menos en parte, por los distintos criterios de inclusión, por la diferencia en la definición de un test de laboratorio positivo (especialmente el punto de corte en los títulos de anticardiolipinas con los que son incluidos los pacientes), la variabilidad inter laboratorio en los tests diagnósticos para anticoagulante lúpico y la falta de uniformidad en la definición de las complicaciones (un ejemplo clásico es la semana a partir de la cual se considera muerte fetal).

Los eventos clínicos que definen síndrome antifosfolípido obstétrico son⁽¹⁹⁾:

- 3 ó más abortos recurrentes antes de la semana 10 en ausencia de otras causas.
- 1 ó más pérdidas fetales luego de la semana 10 de un feto morfológicamente normal.
- 1 ó más nacimientos prematuros, antes de la semana 34 de un neonato morfológicamente normal secundario a eclampsia o preeclampsia severa, o insuficiencia vascular placentaria.

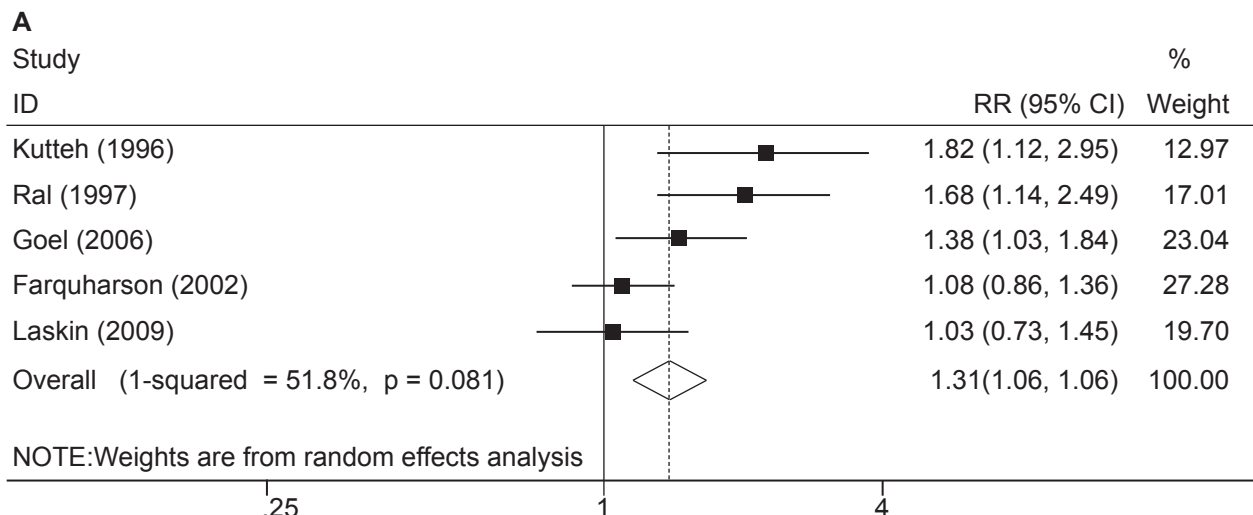
A pesar de las limitaciones de los estudios, tanto los

primeros casos publicados como los primeros estudios randomizados que datan de la utilidad de la heparina en las complicaciones obstétricas, corresponden a pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, y sus resultados luego se hicieron extensivos al resto de las trombofilias.

La media de nacidos vivos en mujeres con historia de abortos recurrentes para la combinación heparina + aspirina va del 71 al 85%, con la limitación de que la media de pacientes incluidos es bajo y que sólo uno de los trabajos randomizados se adecua a los criterios diagnósticos actuales⁽²⁰⁾. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos incrementa en 3 a 5 veces el riesgo de muerte fetal luego de la semana 20. Sólo la heparina no fraccionada (+ aspirina) demostró un efecto beneficioso, que resultó significativo, mientras que los resultados de la HBPM + AAS no son concluyentes. **(Gráfico 2 C)**. No obstante, en la práctica diaria y debido a su efecto más predecible, a la baja unión a proteínas plasmáticas (lo que permite la utilización de una sola dosis diaria), al bajo riesgo de inducción de trombocitopenia inducida por heparina, entre otras razones, la HBPM es la droga de elección.

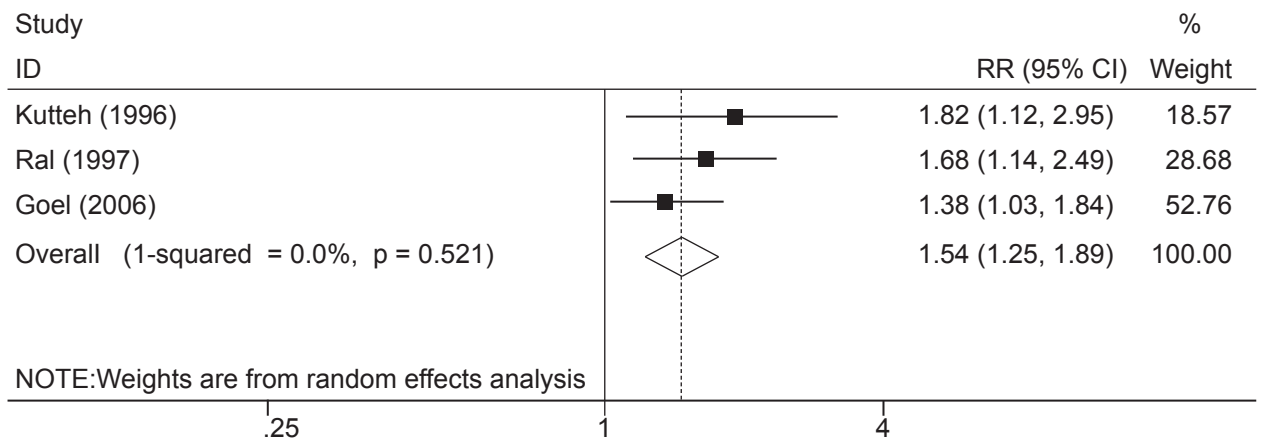
No está aún definido cuál es el rol de los bajos títulos de anticardiolipinas. Mientras en un estudio se observa que un 77 % de las pacientes con títulos bajos presentan una buena evolución obstétrica, comparado con un 35 % de las pacientes con títulos altos, otro estudio establece que el pronóstico de los embarazos asociados a títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos no tratados es pobre y similar a los títulos moderados o altos.

Gráfico 2⁽²³⁾

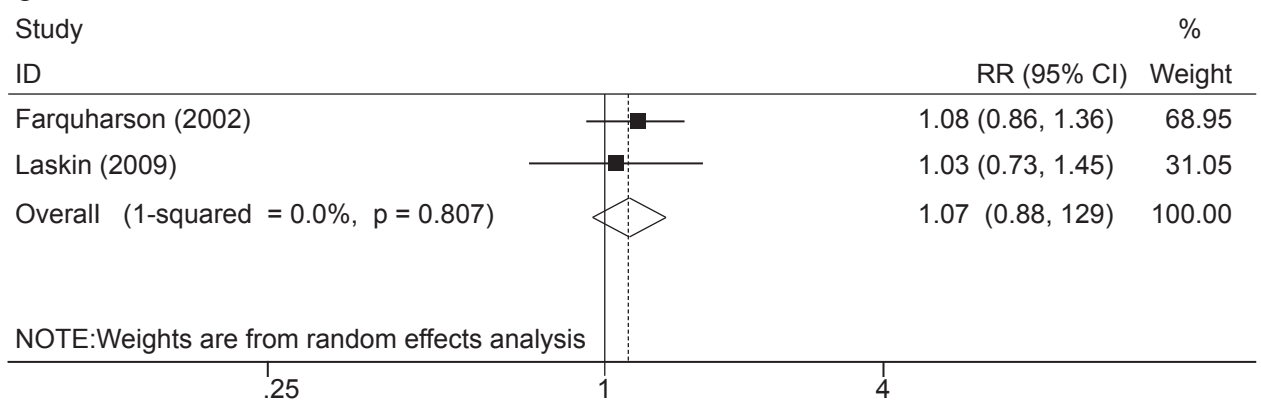


NOTE:Weights are from random effects analysis

B



C



A: ventaja de la combinación heparina + aspirina versus aspirina.
 B: ventaja del agregado de heparina no fraccionada a la aspirina.
 C: HBPM : resultados inciertos.

Conclusiones

La edad para iniciarse en el camino de la maternidad en la actualidad se ha corrido prácticamente en una década. Esto ha contribuido a un mayor número de complicaciones obstétricas desde abortos tempranos hasta complicaciones tardías e incluso infertilidad. El embarazo es un estado protrombótico, pero además va acompañado de múltiples cambios inmunológicos. En este contexto el tratamiento antitrombótico con heparina, habitualmente combinado con bajas dosis de aspirina resulta altamente racional. Una gran cantidad de estudios randomizados destinados a evaluar la utilidad de la heparina en diferentes complicaciones específicas nos han permitido delinear qué pacientes serían pasibles de beneficiarse con este tratamiento. No existe diferencia significativa en el tratamiento con heparina en abortadoras tempranas sin trombo-

filia ni en formas leves de complicaciones vasculares placentarias. Por el contrario, la heparina, especialmente combinada con bajas dosis de aspirina, ha demostrado una ventaja significativa en el tratamiento de las complicaciones vasculares placentarias severas y/o de presentación temprana, antes de la semana 34. Queda aún por establecer cuál es el rol de la heparina en el tratamiento de abortadoras con trombofilia. Y finalmente los estudios nos dirán cuál es el lugar del estudio de las trombofilias en las complicaciones obstétricas. Si nos permitirán identificar a la población de pacientes con riesgo de recurrencia que deberán ser tratadas o, dicho en otras palabras, si en su ausencia estaremos avalados a no indicar un tratamiento antitrombótico en todos los subgrupos de pacientes o si más bien será el antecedente clínico el que incline la balanza.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J*. 1997;314:253.
2. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in Thrombophilic women with Recurrent Pregnancy Loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):693.
3. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rates in women with recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2003;1:433.
4. Kaandorp S, Godijn M, Van der Poost J et al. Aspirin plus Heparin or Aspirin alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Eng J Med*. 2010;362:1586.
5. Clark P, Walker I, Langhorne P et al on behalf of the Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. *Blood*. 2010;115:4162.
6. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14:2868.
7. Gris JC. LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: Debate against the motion. *Thromb Res*. 2011;127 suppl 3:S110.
8. De Jong P, Quenby S, Bloememkamp K et al. ALIFE 2 study: low molecular weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:208
9. Pasquier E, De Saint Martin L, Bohec C et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125:2200.
10. Rodger M. Recurrent pregnancy loss: drop the heparin needles. *Blood*. 2015;125:2179.
11. Quaranta M, Erez O, Salvatore AM. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *Peer J*. 2015:e691.
12. Garlanda C, Maine V, Martinez de la Torre Y. Inflammatory reaction and implantation: the new entries PTX3 and D6. *Placenta*. 2008;s129.
13. Rodger M, Hague W, Kingdom J 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;384:1673.
14. Gibson P, Nerenberg K. TIPPING practice away from anticoagulation in pregnancy. *Lancet*. 2014;384:1648.
15. De Vries JIP, Van Pampus MG, Hague WM et al. Low-molecular-weight-heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost*. 2012;10: 64.
16. Martinelli I, Rugenenti P, Cetin I et al. Heparin in pregnant women with previous placenta mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012;119:3269.
17. Rodger M, Carrier M, Le Gal G et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014;123: 822.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295.
19. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E et al. Low molecular weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:223.
20. Simchen MJ, Dulitzky M, Rofe G et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:1428.
21. Mekinian A, Loire Berson P, Nicaise Roland P et al. Outcome and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody titers. *J Reprod Immunol*. 2012;94:222.
22. De Jesus G, Agmon-Levin N, Andrade C et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibody Task Force. Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome.