

¿Qué sí y qué no aportaron los estudios de trombofilia y heparina en aborto recurrente al 2017?

What yes or not do have thrombophilia and heparin studies added to recurrent abortions up to year 2017?

Grand B

Médica Hematóloga, Hospital Juan A. Fernández. CABA

beatrizgrand@arnet.com.ar

Fecha recepción: 22/12/2017
Fecha aprobación: 26/03/2018



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 1: 44-54
Enero - Abril 2018

Palabras claves: abortos recurrentes, trombofilia, heparina.

Keywords: recurrent abortions, thrombophilia, heparin.

Resumen

El aborto recurrente es un evento frecuente que se presenta en un momento inesperado de la vida, generando en la pareja la necesidad de una explicación sobre las causas que puedan haberlo provocado. Es a partir de aquí donde en los últimos 20 años se ha generado una amplia división entre el mundo de la ciencia y el de la vida cotidiana. La enseñanza aportada por el síndrome antifosfolípido obstétrico sobre una base trombótica y su tratamiento con heparina fue rápidamente trasladada al manejo de la abortadora recurrente con y sin trombofilia hereditaria.

Recién a partir del 2010 empiezan a publicarse los resultados de los ensayos clínicos randomizados y registrados sobre el uso de heparina en abortadoras con y sin trombofilia. El objetivo de este trabajo es describir los aportes de todos estos estudios al día de la fecha en abortadoras recurrentes: con diagnóstico de SAF, sin trombofilia hereditaria y/o adquirida, sin antifosfolípidos, y con trombofilia hereditaria, para finalmente debatir sobre aquellos puntos que aún quedan por resolverse.

Abstract

Recurrent miscarriage is a sad event for the couple and their family. Since the last 20 years there has been established an important division between science and daily life; women search for a causal etiology and thrombophilia is usually the first answer she receives. What the antiphospholipid syndrome taught us about the thrombotic mechanism of recurrent abortion was generalized and considering the presumed thrombotic pathophysiologic mechanism, the hypothesis of a beneficial effect of antithrom-

bolic agents has arisen and women with either hereditary thrombophilia and/or no thrombophilia but with recurrent abortions are offered heparin therapy despite a low level of evidence. Since 2010 we are receiving information from registered and randomized trials, about the benefit of either studying or not hereditary thrombophilia and the role of heparin in these patients. The objectives of this paper are to make a comprehensive evaluation of the information up to date and to debate the unresolved issues.

Introducción

El aborto recurrente (AR) es un evento que impacta emocionalmente en la pareja y su familia. El poder encontrar la causa y un tratamiento es el objetivo de toda pareja para no volver a sufrir un nuevo evento. La reproducción humana es marcadamente ineficiente, siendo las aneuploidías embrionarias la causa más frecuente de abortos (superior al 50%) que, a su vez, se incrementan proporcionalmente con el aumento de la edad materna. Existen dificultades tanto en el criterio de definición de abortadora como en el consenso de cómo y cuándo estudiar a la mujer. Desde un punto de vista hematológico, contamos con varias revisiones recientes que tratan de esclarecer el verdadero papel de la hematología en este área^(1,2).

La nomenclatura existente sobre AR es heterogénea y es necesario aclarar que no existe consenso internacional absoluto. Se define clásicamente a la pérdida recurrente de embarazo como la pérdida de 3 ó más embarazos consecutivos; ésta es la definición del Colegio Real de Obstetricia y Ginecología (RCOG), mientras que la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) la define como 2 ó más y sugiere iniciar el estudio a partir de 2 pérdidas consecutivas. En la nueva guía publicada en noviembre de 2017, la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) modificó la previa y define pérdida recurrente de embarazo como la pérdida de dos o más embarazos y sugieren el estudio a partir de la segunda pérdida. Se excluye ectópico y molar. El AR es uno de los criterios obstétricos del síndrome antifosfolípido (SAF)⁽³⁾ y el tratamiento de primera línea es el uso de heparina a dosis profilácticas y bajas dosis de aspirina⁽⁴⁾. Actualmente el grupo

de mayor riesgo es aquél que presenta una triple positividad para los anticuerpos antifosfolípidos (aFL), debiéndose evaluar, en un futuro no muy lejano, si este grupo requiere un tratamiento más intensivo.

Basados en la hipótesis de un mecanismo trombótico, comenzaron a estudiarse las trombofilias (TF) hereditarias (TH) y el uso de la heparina en AR⁽⁵⁾. Recién a partir del año 2010 contamos con estudios randomizados y registrados a los cuales sumamos varios metanálisis que nos están aportando una mayor claridad sobre este tema⁽⁶⁾.

Se describirán los estudios basados en el uso de heparina en los siguientes grupos de pacientes:

1. Grupo con aFL y SAF. Los estudios sobre el uso de heparina en SAF corresponden a los estudios de Kutteh y col (1996, 2002) y Rai y col (1997) que randomizaron las pacientes a recibir heparina no fraccionada (HNF) y aspirina a bajas dosis contra aspirina sola, y los de Farquarson y col (2002) y Laskin y col. (2009) que utilizaron heparina de bajo peso molecular y aspirina contra aspirina sola. Todos estos estudios formaron parte del metanálisis de Mak y col.⁽⁴⁾ (**Tabla 1**).
2. Grupo sin aFL y sin tomar en cuenta la TH aunque la misma haya sido estudiada. Comprenden los estudios en los cuales se descartaron los anticuerpos antifosfolípidos, pero no la TH antes de randomizar las pacientes. Esto significa que el grupo podía tener mujeres con y sin TH pero no se usó como criterio en la randomización (AR sin aFL, ejemplo estudios ALIFE y SPIN). Ambos estudios ALIFE⁽⁷⁾ y SPIN⁽⁸⁾ estudiaron la TH,

pero no fue el objetivo primario del trabajo. Esto significa que en el estudio ALIFE se testeó la TH, pero no fue un requisito que la misma fuera negativa para hacer el estudio. Cabe destacar este punto dado que no todos los pacientes del ALIFE fueron estudiados para TH, un total de 302 de las 364 (83.0%) se evaluaron. Por eso estos trabajos se incluyen en la figura 1 como el segundo grupo. En el caso del ALIFE se estudió la TH inicialmente pero no se tuvo en cuenta para randomizar, y los pacientes se evaluaron todos juntos con la finalidad de determinar la tasa de recién nacidos vivos. Con posterioridad se efectuó un subanálisis de aquellas mujeres con TH. Los porcentaje de los resultados de trombofilia hereditaria basada

en uno a más defectos se distribuyó en los grupos de la siguiente manera: HBPM + aspirina 13/105 (12.4%), aspirina sola 17/99 (17.2%) y placebo 17/98 (17.3%).

En el ALIFE el subgrupo de mujeres con TH (n=47; 21 con FV Leiden, 4 con IIG20210A, 5 con deficiencia de proteína C, 16 con deficiencia de proteína S y 5 con deficiencia de antitrombina) mostró una tendencia hacia el beneficio del uso de HBPM y aspirina (RR para recién nacido 1.31, IC 95% 0.74-2.33) en relación con el grupo placebo (RR 1.22, IC 95% 0,69-2.16) (Tabla 2). Estos datos alertaron a los autores sobre la necesidad de realizar un nuevo estudio solo con TH. (corresponde incluirlo en el último grupo, ver luego punto 4).

Tabla 1. Estudios randomizados, uso de heparina no fraccionada (HNF) o de bajo peso molecular (HBPM): abortadoras recurrentes y anticuerpos antifosfolípidos (aFL).

AUTOR Año	TOTAL PACIENTES edad media años		CRITERIO INCLUSIÓN	RECIÉN NACIDOS		
	HNF y AAS	sólo AAS		HBPM y AAS		
Kutteh 1996	50	33.4	3 o más abortos consecutivos 2 veces los aFL	20/25	11/25	---
Rai 1997	90	33.0	Idem	32/45	19/45	---
Faugarson 2002	98	33.0	Idem	---	34/47	40/51
Franklin y Kutteh 2002	54	33.3	2 o más abortos 2 veces los aFL	18/28	12/26	---
Laskin 2009	42	34.2	Idem	---	15/20	17/22

Adaptado metanálisis, Mak y col. 2010⁽⁴⁾

Tabla 2. Estudios prospectivos y randomizados en abortadoras recurrentes sin anticuerpos antifosfolípidos o con incorporación parcial*. (2010-2015)

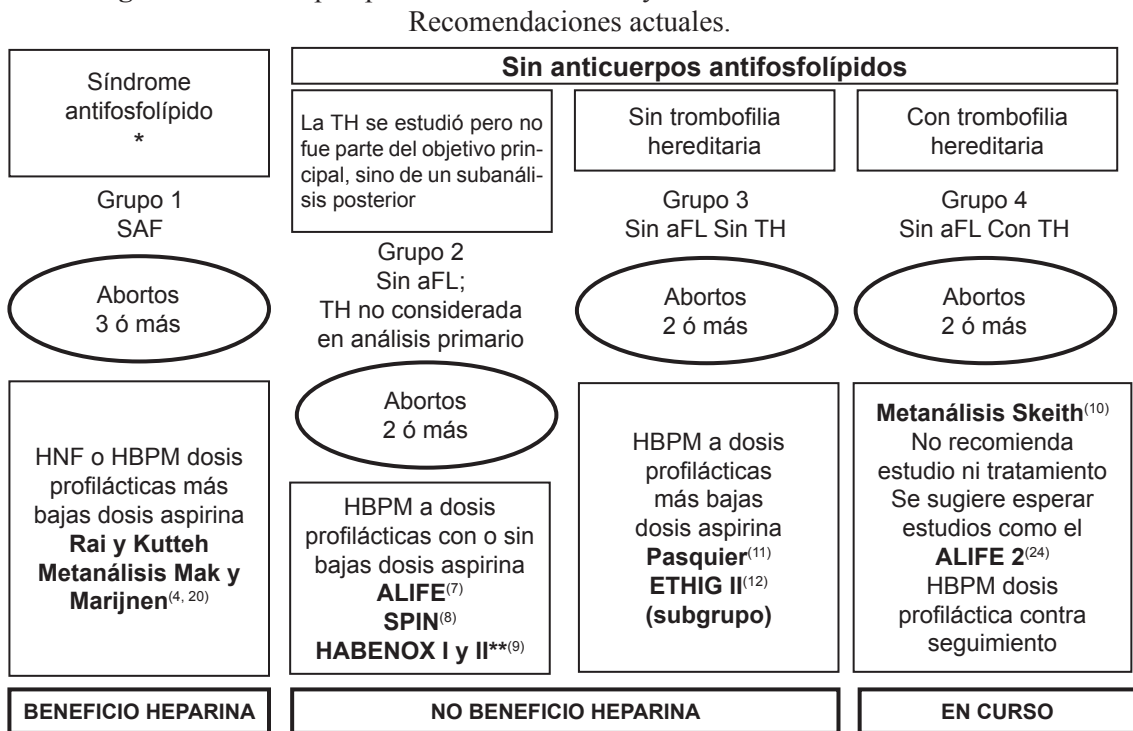
ESTUDIO / AUTOR / AÑO	ABORTOS: criterios de inclusión	CARACTERÍSTICAS Y REQUERIMIENTOS	TIPO Y DOSIS DE HBPM RESULTADOS
ALIFE Kaandorp y col. ⁽⁷⁾ 2010	2 ó más <20 semanas	Multicéntrico N=364; 299 disponibles para ser evaluados. Se efectuó estudio de TH pero NO requirió estudios negativos para ingresar.	Nadroparina 2850 UI+ aas 80 mg/día 67/97 (69.1%) aas 80 mg/día 61/99 (61.6%) Placebo 69/103 (67.0%) P=0,52
SPIN Clark y col. ⁽⁸⁾ 2010	2 ó más <24 semanas	Multicéntrico N=294; 283 disponibles para ser evaluados. Se efectuó estudio de TH y NO se informaron hasta completar el estudio.	Enoxaparina 40 mg/día + aas 75 mg 115/147 (78%) Seguimiento: 118/147 (80.3%) P=NS
HABENOX I y II Visser y col. ⁽⁹⁾ 2011	3 ó más de <13 semanas; 2 ó más >2 trimestre; Combinación 1 del 3 y 1 del 1 trimestre	Multicéntrico. N=207. Se efectuó estudio de TF: el I con TF y el II sin TF. Se evaluaron en conjunto. El subgrupo con TH fue un subanálisis posterior. No se incluyeron las TH combinadas y homocigotas.	Enoxaparina 40 mg/día + aas 75 mg 41/63 (65.1%) aas 100 mg/día 46/76 (60.5%) Enoxaparina 40 mg/día+placebo 48/68 (70.6%) P=NS
ETHIG II Schleussner y col. ⁽¹²⁾ 2015	2 ó más <12 semanas o 1 > 12 semanas	Multicéntrico. N=449; 426 disponibles para ser evaluados. Se efectuó estudio de TH, pacientes con TH subanálisis. Se excluyeron las homocigotas para FVL, II 20210A y la homocisteína.	Dalteparina 5000 UI+multivitaminas 185/215 (86%) Multivitaminas 183/211 (86.7%) P=NS
Pasquier y col. ⁽¹¹⁾ 2015	2 ó más consecutivos <15 semanas	Multicéntrico. N=258; 256 disponibles para ser evaluados. Requiere estudio negativo de TH; AT, PS, PC, FVL y II 20210A.	Enoxaparina 40 mg/día 92/138 (66.6%) Placebo 86/118 (72.9%) P=0,34

*El estudio HABENOX estudió los aFL: excluyó las pacientes con anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina mayores de 40 GPL, permitió incorporarlas con títulos menores a 40. Los anticuerpos anti-β2 glicoproteína I Ig G sólo se efectuaron en 116 pacientes (Finlandia) y se las incluyó en el análisis con títulos mayores a 20 U/ml.⁽⁹⁾ TH: trombofilia hereditaria; TF: trombofilia.

En el caso del SPIN se testeó la TH, pero sus resultados no se mostraron hasta finalizado el estudio⁽⁸⁾. En el caso del estudio HABENOX, el mismo tiene dos ramas I y II. Sus autores, Visser y col.⁽⁹⁾, hacen referencia en el análisis estadístico a que el estudio fue hecho bajo el principio de número necesario para tratar y que ambas ramas HABENOX I (con TF) y HABENOX II (sin TF) se analizaron en conjunto dado que los protocolos eran idénticos (no se planeó un análisis interme-

dio del mismo). Si bien en el HABENOX se estudiaron los aFL y permitió incluir pacientes con anticuerpos anticardiolipinas con títulos menores a 40 UGPL y a un grupo de pacientes (Finlandia) con anticuerpos anti-β2 glicoproteína I Ig G, se excluyeron a las pacientes con anticuerpos anticardiolipina mayores de 40 GPL y con anticoagulante lúpico positivo⁽⁹⁾. A fines de su análisis el estudio HABENOX se evaluará en conjunto con los estudios ALIFE y SPIN (**Figura 1**).

Figura 1. Estudios prospectivos randomizados y metanálisis en aborto recurrente.



* En relación con mujeres con dos abortos y aFL (no cumplen criterio de SAF) no se agregaron a la figura por ser datos poco concluyentes para dar una recomendación. Dirigirse al texto para una mejor explicación.

** HABENOX permitió la incorporación de anticuerpos anti-β2 glicoproteína I y anticuerpos anticardiolipina a títulos menores de 40 U GPL. TH: Trombofilia hereditaria, aFL: anticuerpos antifosfolípidos.

Posteriormente se planeó un subanálisis para TH contra no trombofilia pero, al igual que los estudios ALIFE y SPIN, no fue el objetivo principal del estudio. El análisis del subgrupo mostró una mayor tasa de recién nacidos en el grupo tratado con enoxaparina, pero no fue significativo debido al pequeño tamaño de éste. En la **tabla 3** se muestra el subgrupo con TH de estos tres estudios y cuáles fueron las trombofilias de cada uno de ellos. Los subgrupos con TH fueron incorporados al metanálisis de Skeith y col.⁽¹⁰⁾ (ver luego punto 4).

3. Grupo sin aFL, sin TH descartada para randomizar. Pasquier y col.⁽¹¹⁾ y una parte del estudio del

estudio EThiG II de Schleussner y col.⁽¹²⁾ (AR sin TH y sin aFL).

4. Grupo sin aFL y con TH. Comprenden los estudios sobre el uso de heparina en mujeres con dos o más abortos y TH en los cuales se descartaron los anticuerpos aFL antes de ser randomizados, (AR+TH sin aFL). Comprenden los estudios incluidos en el metanálisis de Skeith y col.⁽¹²⁾ y el estudio en curso ALIFE 2 (NTR3361). Éste último surgió a partir del pequeño número de mujeres con abortos recurrentes tempranos en las cuales no pudo excluirse un efecto beneficioso de la HBPM.

En la **Figura 1** se presenta el esquema de los cuatro grupos presentados anteriormente, su seguimiento con el texto permitirá una mejor comprensión de los 4 grupos.

Objetivos

- Revisar publicaciones sobre el uso de heparina en aborto recurrente en mujeres con y sin trombofilia, a partir de los estudios randomizados y registrados.
- Evaluar criterios de inclusión y/o exclusión en relación con historia reproductiva.
- Describir a qué hacen referencia cuando descartan anticuerpos antifosfolípidos.
- Debatir sobre cuáles son los puntos no resueltos y/o conflictivos a la fecha.

Recomendaciones actuales

Los estudios de TH incluyen: la deficiencia de antitrombina, proteína S y C y las mutaciones con ganancia de función que son mutación del gen de la protrombina G20210A (PTG20210A) y resistencia a la proteína C activada/factor V de Leiden (RPCA/FVL) que afectan o bien la vía anticoagulante o la procoagulante respectivamente. Su hallazgo en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo no prueba que sea la causa.

Sin embargo, Lissalde-Lavigne y col. en el estudio *NOHA First* reportaron en un estudio caso control sobre un primer episodio de pérdida de embarazo no explicada, que la cohorte de mujeres con factor V Leiden y PTG20210A tenían un riesgo mayor de aborto más allá de la semana 10 de gestación que las mujeres que no poseían esa mutación⁽¹³⁾.

En la actualidad, de acuerdo con una revisión reciente de Grand B.⁽¹⁾, basada en la opinión de diferentes expertos y teniendo en cuenta las Guías existentes (RCOG, ASRM, ACOG y ESRHE), la investigación de los estudios genéticos de trombofilia se recomienda solamente en mujeres que consultan por abortos recurrentes sólo si hay antecedentes personales y/o familiares de tromboembolismo venoso (TEV), el potencial beneficio de estudiar la TH se basa en la identificación de miembros asintomáticos de la familia con la finalidad de tomar medidas preventivas de TEV⁽¹⁴⁾. Las RCOG lo sugieren en caso de muerte fetal a partir del segundo trimestre⁽¹⁵⁾. Las Guías Argentinas de la Sociedad de Me-

dicina Reproductiva (SAMeR) 2017⁽¹⁶⁾, de reciente publicación, recomiendan en contra de estudiar TH, sugieren sólo los aFL y a partir de 3 abortos. A su vez la campaña internacional que se conoce como "Thinking Wisely" hace referencia a este tema y no recomienda el estudio de las trombofilias hereditarias⁽¹⁷⁾.

Recientemente Ormescher y col.⁽¹⁸⁾ presentaron en su trabajo los argumentos a favor y en contra de estudiar la trombofilia en obstetricia y concluyeron que en la actualidad no se recomienda el estudio de TH en complicaciones del embarazo mediadas por la placenta.

Revisión de estudios randomizados, registrados y publicados, sobre el uso de heparina en aborto recurrente en mujeres con y sin trombofilia

GRUPO 1: SAF y aFL

En el caso del uso de heparina, aspirina o ambas en mujeres con abortos recurrentes y aFL⁽¹⁹⁾ no hay estudios actualizados randomizados recientes⁽¹⁸⁾ y los estudios disponibles son heterogéneos con diferentes criterios de inclusión y de laboratorio. Contamos con los metanálisis de Mak y col.⁽⁴⁾ y el recientemente presentado como comunicación oral en el Congreso de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) en 2017 por Marijnen y col.⁽²⁰⁾.

El trabajo de Mak y col.⁽⁴⁾ presentó datos de 5 ensayos randomizados (Tabla1), la tasa de recién nacidos vivos fue de 74.27 y 55.83% en el grupo que combinó heparina y aspirina o aspirina sola respectivamente. La tasa de recién nacidos vivos en el grupo combinado fue significativamente mayor que en el de aspirina sola (RR 1.301; IC 95% 1.040, 1.629; valor p= 0.022), con un número necesario de ser tratados de 5.6 para lograr ese beneficio. Los análisis de sensibilidad también demostraron que los resultados eran contundentes. Sin embargo, cuando se evaluaron los estudios con HBPM (RR 1.067; IC 95% 0.883, 1,290), si bien hubo una tendencia hacia una mejoría en la tasa de recién nacidos en el grupo con HBPM y aspirina, la misma no fue significativa en este grupo combinado, pero este análisis se basó sólo en dos estudios, comentando los autores la necesidad de la realización de nuevos ensayos con HBPM. Si bien en este metanálisis no hay estudios comparando HBPM con HNF, datos de dos pequeños estudios sugieren que podrían ser equivalentes

en la prevención de las pérdidas de embarazo⁽²¹⁾. Marijnen y col.⁽²⁰⁾ realizaron una puesta al día sobre una revisión previa (EMPSON 2005)⁽²²⁾, que aún no fue publicada. Los datos presentados en el Congreso del ISTH 2017 mostraron el beneficio de la combinación de heparina y aspirina sobre aspirina sola en mujeres con 2 ó más abortos recurrentes y aFL, observándose una heterogeneidad significativa entre los subgrupos con HBPM y HNF (OR para aspirina y HBPM contra aspirina 1.16, IC 95%: 0.58-2.29; OR para HNF y aspirina contra aspirina 3.75, IC 95%: 2.04-6.09). Los autores concluyeron que heparina y aspirina mejora la tasa de recién nacidos en mujeres con SAF y abortos recurrentes, surgiendo estos resultados sólo del grupo con HNF. En base a la evidencia a la fecha, la indicación del uso de heparina y aspirina para los casos de AR está indicada en diagnóstico de SAF^(1,6,21,23). La mayoría de los centros utilizan HBPM por ser más conveniente y segura, sin embargo se requiere de estudios que examinen si es posible que haya un impacto diferente entre el uso de la HBPM y la HNF en el escenario de la abortadora recurrente^(21,23).

Sin anticuerpos antifosfolípidos. Tabla 2.

GRUPO 2. Sin aFL/ con o sin TH. Estudiada la TH, pero NO necesaria para evaluación primaria del estudio, por dicho motivo considera a las pacientes como: sin aFL y sin TH (en la consideración del análisis metodológico y en cumplimiento con el objetivo del estudio). Fuera del clásico SAF y partiendo de la base de que el mayor problema en la práctica diaria surgía a partir de dos abortos recurrentes, los primeros objetivos en el diseño de estos estudios randomizados registrados fueron a partir de dos abortos recurrentes, excluyendo aquéllos con anticuerpos antifosfolípidos y sin tener en cuenta la TH. Si bien, como se explicó inicialmente, la TH se estudió en algunos pacientes del ALIFE, en el HABENOX I y en el SPIN, no fue el objetivo del estudio y en estos trabajos el análisis fue en conjunto de todos los pacientes. Así se diseñaron inicialmente los estudios SPIN⁽⁸⁾ y ALIVE⁽⁷⁾ y con posterioridad se publicó el HABENOX⁽⁹⁾. De este último estudio se descartaron las TH combinadas de alto riesgo (n=12) y el resto de los pacientes se randomizaron. Los resultados fueron no significativos (**Tabla 2**).

GRUPO 3. Sin aFL sin TH. Fueron los estudios de Pasquier y col.⁽¹¹⁾ y una parte del ETHIG II de

Schleusser y col.⁽¹²⁾. Los resultados no fueron significativos.

GRUPO 4. Sin aFL con TH. Basados en los resultados a la fecha los cuales consideran que la contribución de la TH al AR y el beneficio del tratamiento con HBPM es débil, Skeith y col.⁽¹²⁾ publicaron su metanálisis. El mismo incluyó los subgrupos previos con TH entre los cuales estaban parte de los pacientes que se presentaron en el grupo 2 (**Tabla 3**). A partir de sus hallazgos no recomiendan el estudio de TH ni su tratamiento en abortadoras menores de 10 semanas. En el caso particular de la TH y AR recomiendan esperar los resultados del estudio ALIFE 2⁽²⁴⁾ que se encuentra en curso y fue diseñado sólo para TH. En el mismo se randomizan mujeres con 2 ó más abortos y TH siempre descartado los aFL, a recibir enoxaparina 40 mg/día contra seguimiento solamente.

Evaluar criterios de inclusión y/o exclusión en relación con historia reproductiva (Tabla 4)

Uno de los mayores problemas que encontramos en los estudios sobre el uso de antitrombóticos en mujeres con AR es la definición de aborto (si se incluye o no el aborto bioquímico)⁽²⁵⁾ y el otro es el momento de inicio de la heparina. Son datos de importancia, como veremos luego, dado que al analizar el resultado es un sesgo según se hayan incorporado sólo con la subunidad beta positiva o con el latido embrionario positivo. Si se inicia el tratamiento cuando se observa el embrión, se pierde un potencial efecto beneficioso de la heparina en etapa de implantación inicial. Como se describió en revisiones previas^(1,2), el valor del embarazo químico o embarazo no visualizado es puesto en duda y en algunas guías no se lo considera al momento de definir abortadora recurrente. Recientemente Kolte y col.⁽²⁵⁾ han publicado un trabajo sobre el valor pronóstico de los embarazos no visualizados, sugiriendo que los mismos tienen importancia clínica y pronóstica.

Describir a qué hacen referencia cuando descartan anticuerpos antifosfolípidos.

Si uno evalúa los criterios de exclusión, los ensayos descartan la presencia de aFL, no todos aclaran los niveles de corte y si incluyeron todos los anticuerpos que forman parte del diagnóstico de SAF. El tema importante es que si se inicia el estudio a partir de dos abortos, éste no es un criterio de SAF, sabe-

mos que es criterio de SAF tres o más abortos recurrentes. Estos criterios fueron puestos con fines de investigación y de definición del síndrome, pero no para definir conductas terapéuticas. Sin embargo, si uno revisa el ACCP 2012⁽⁶⁾, los autores utilizan estos criterios para dar recomendaciones terapéuticas. No hay ensayos clínicos adecuadamente randomizados en mujeres con 2 abortos y aFL, por lo tanto esta población queda en la actualidad "huérfana" de ensayo clínico que nos oriente sobre el beneficio o no en el uso de heparina y aspirina en este grupo de mujeres. A su vez, y como se mencionó previamente en el trabajo de Marijnen y col⁽²⁰⁾, algunos autores analizan los pacientes a partir de dos abortos e incluso hacen referencia a mujeres con SAF a partir de esta cantidad de abortos, siendo éste otro sesgo importante en el análisis de los resultados terapéuticos. En síntesis, hoy en día aquellas mujeres con aFL que son excluidas de los ensayos randomizados con dos abortos no tienen respuesta clara sobre el beneficio

o no del uso de heparina y aspirina. Si bien algunos estudios incluyeron pacientes con dos abortos, son estudios muy pequeños y tratar o no a las mujeres con dos abortos recurrentes tempranos y aFL es uno de los temas que a mi entender es conflictivo y sigue sin tener una respuesta clara. Si bien contamos con estudios observacionales y algunos randomizados, pero con escaso número de pacientes, probablemente la decisión o no de tratar a estas mujeres sea individual. Existe, por este motivo, el riesgo de un alto grado de sobretreatmento y/o sobrediagnóstico de SAF^(1,22), quedando aún muchos puntos por definir (ver luego) con respecto a este tema que exceden los objetivos de este trabajo. Para este trabajo en particular, y como se muestra la figura 1, la recomendación actual es el tratamiento con heparina en aquéllas con 3 abortos, quedando la decisión de tratar o no con heparina a las de dos abortos a evaluar en cada situación particular⁽²¹⁻²³⁾.

Tabla 3. Subgrupo de mujeres con trombofilia hereditaria que formaron parte de un subanálisis de los estudios ALIFE, SPIN, HABENOX y ETHIG II y fueron luego incorporados para su análisis en el metanálisis de Skeith y col.⁽¹⁰⁾

Estudio al cual pertenece el subgrupo con trombofilia hereditaria		Eventos con HBPM (n/N)*	Eventos sin HBPM (n/N)*	Riesgo relativo (IC 95%)	Tipo de trombofilia hereditaria y % con referencia al total de pacientes
ALIFE ⁽⁷⁾	N=47	9/13	20/34	0.85 (0.55, 1.47)	21 con FVL, 4 con PTG20210A. 5 con deficiencia de proteína C, 16 con deficiencia de proteína S y 5 con deficiencia de antitrombina HBPM + aspirina 13/105 (12.4%) Aspirina solo 17/99 (17.2%) Placebo 17/98 (17.3%)
SPIN ⁽⁸⁾	N=10	5/6	2/4	0.60 (0.17, 1.47)	FVL 8/289 2.8% PTG20210A 0.7%
HABENOX ⁽⁹⁾	N=26	13/19	3/7	0.63 (0.22, 1.28)	FVL: 17, PTG20210A: 5, deficiencia de proteína C:3, deficiencia de proteína S:1 Se excluyeron TF combinadas, las homocigotas FVL y PTG20210A, con anticoagulante lúpico y títulos altos de anticardiolipinas y deficiencia de antitrombina.
ETHIG II ⁽¹²⁾	N=55	27/30	24/25	1.07 (0.88, 1.16)	Incluyó FVL, PTG20210A, PC, PS, AT. Se excluyeron homocigotas FVL y PTG20210A, y SAF (anticoagulante lúpico y anticardiolipinas y anti-β2 glicoproteína I)

HBPM: heparina de bajo peso molecular. **n/N:** significa número en evolución (n) / número (N) en el grupo de tratamiento. Por evento se entiende recién nacido vivo, en el caso del ETHIG II se evaluó la continuación del embarazo a la semana 24 de gestación.

*Datos obtenidos de metanálisis de Skeith y col.⁽¹⁰⁾

Tabla 4. Documentación de abortos previos, inclusión o no del aborto bioquímico y confirmación del momento de inicio de la HBPM.

Estudio	Documentación de abortos previos	Aborto bioquímico	Momento de inicio de la HBPM semana
ALIFE	2 ó más consecutivos requeridos por documentación y evidencia clínica de aborto	No los incluye	Embarazo viable confirmado por US en semana 6
SPIN	2 ó más consecutivos No aclara más	Falta dato	<7 semanas c/prueba de embarazo +
HABENOX	3 ó más consecutivos	Falta dato	<7 semanas c/prueba de embarazo +
PASQUIER	2 ó más consecutivos requeridos por documentación US y evidencia clínica de aborto	No los incluye	Antes de 5 semanas c/prueba de embarazo +
ETHIG II	2 ó más consecutivos descartadas todas otras causas.	Falta dato	Embarazo viable por US entre las 5 y 8 semanas

US: ultrasonografía.

Documentación y evidencia clínica del aborto: ej. Dolor abdominal, contracciones, hemorragia vaginal, etc.

Debatir sobre cuáles son los puntos no resueltos y/o conflictivos a la fecha

A mi entender los puntos de conflicto basados en lo que sí y no aportaron los estudios los podemos dividir en:

- A) LABORATORIO: fundamentalmente la determinación de los aFL, los falsos positivos para el anti-coagulante lúpico y las dificultades en establecer los puntos de corte para los ensayos de ELISA entre otros. Estos problemas a partir de las pruebas de laboratorio repercuten directamente en el diagnóstico del SAF; siendo a su vez en nuestro medio un motivo de sobrediagnóstico del SAF. Queda aún por definir el valor clínico de aquellos anticoagulantes lúpicos llamados "débiles"⁽²⁶⁾.
- B) GINECO-OBSTÉTRICOS: exclusión o no de los abortos bioquímicos. Heterogeneidad en la definición de aborto^(2,25) (Tabla 4).
- C) GENÉTICOS: los ensayos randomizados a la fecha no estudiaron el cariotipo del producto del aborto, con lo cual, de acuerdo con mi opinión, la falta de este dato podría ser un sesgo importante al momento de evaluar los resultados. Es un punto para tener en cuenta cuando sean publicados los estudios en curso sobre aborto recurrente y TH. La causa genética es la más frecuente aun con 2 ó más abortos, esto quiere decir que puede interpretarse una falla del tratamiento si aborta cuando la causa es genética. Si no se tiene el cariotipo del producto del aborto no puede afirmarse falla del antitrombótico. Recordemos que la edad materna también es un factor importante independiente de aborto⁽²⁾.

D) MOMENTO DE INCORPORACIÓN: es lo que llamamos ventana de implantación. Este aspecto es un dato interesante y a su vez muy cercano a lo que sucede en los fallos de implantación asociado con las técnicas de reproducción asistida, en donde no tenemos una respuesta clara ni diagnóstica ni terapéutica. Dado que algunos estudios han iniciado la heparina luego de confirmar el latido del embrión (ver **tabla 3**), puede haber una subestimación del potencial beneficio de la heparina en forma temprana. Varios de los autores de los estudios sobre el uso de heparina en abortadora recurrente plantean estos temas en la discusión de sus trabajos⁽¹¹⁾.

E) PAPEL DE LA HEPARINA MÁS ALLÁ DEL ANTITROMBÓTICO: este concepto nos lleva a plantear lo que algunos autores han llamado medicina de precisión y que significa seleccionar grupos de mujeres con determinados factores de riesgo que podrían beneficiarse con el uso de heparina independientemente de tener o no trombofilia, considerando que la misma puede ser beneficiosa por otros efectos diferentes a los anticoagulantes⁽²⁷⁾. Lo que algunos autores proponen es hacer una selección de aquellos pacientes que, en base a sus antecedentes, sumado a marcadores de laboratorio y/u otros estudios complementarios podrían conformar un grupo en quienes el tratamiento antitrombótico podría ser beneficioso. Esto es lo que presentan como medicina de precisión. Hasta el momento, en estudios que fueron efectuados en mujeres abortadoras sin trombofilia, la heparina no mostró ser beneficiosa.

Aspectos futuros

Una pregunta que con frecuencia nos hacemos los hematólogos con estas pacientes es ¿qué más podemos hacer desde nuestra especialidad? La mayoría de los estudios que investigaron el papel de los antitrombóticos en AR no cubren las etapas iniciales del embarazo. Sabemos que varias de las complicaciones surgen tempranamente en el momento de la implantación del blastocito. Con referencia a este tema hay un interesante comentario editorial que hacen Pasquier y col.⁽²⁸⁾ referido a que probablemente el interés en investigar cómo mejorar este problema estará dirigido a la utilización de fármacos orales y/o intravaginales antes de la concepción. Sin embargo, desde un punto de vista hematológico, queda aún por evaluar si marcadores de laboratorio como, por ejemplo, la detección de micropartículas, podría ser de utilidad en seleccionar grupos de riesgo que se beneficiarían con el uso de antitrombóticos⁽²⁹⁾.

Hasta el momento debemos manejarnos con las herramientas disponibles, lo que no es fácil, pero sí se ha avanzado mucho a partir de los estudios randomizados, a los cuales sumamos los avances desde la medicina reproductiva. Recientemente se publicó en la página del Grupo CAHT una recomendación sobre el manejo hematológico de la abortadora recurrente teniendo en cuenta la evidencia disponible y sugiriendo una aproximación en aquellos casos que presentan cierto grado de conflictividad⁽³⁰⁾. Algunos autores sugieren el uso de heparina en mujeres con más de 4 abortos sin trombofilia. Queda aún por investigar si la heparina podría beneficiar a un grupo de abortadoras sin trombofilia con estudio genético del embrión abortado normal y si, en estos casos la heparina podría jugar un papel de inmunomodulador⁽³¹⁾. En relación con la trombofilia hereditaria y AR se esperan los resultados del ALIFE 2⁽²⁴⁾.

Comentarios finales y conclusiones

¿Hacia dónde vamos con este tema?

Sería la pregunta que podríamos dejar abierta, algunos autores hacen referencia a una medicina con mayor precisión mediante la detección de nuevos biomarcadores y su uso para estratificar aquellas pacientes que podrían beneficiarse con el uso de antitrombóticos como las HBPM^(32,33). Sin lugar a duda el enfoque debe ser integrado con la medicina reproductiva, en donde algunos autores ya sugieren modificar los algoritmos de estudio de la abortadora

recurrente, incluyendo en forma temprana el estudio genético del aborto⁽³³⁻³⁶⁾.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Grand BE. Complicaciones gestacionales y trombofilia. *Hematología*. 2016;20(1):70-98.
2. Lancuba S, Grand B. Las verdaderas causas del aborto recurrente: ¿existe un lugar para la hematología? *Hematología*. 2017 vol. 21.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen, RHWM, 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; 4:295-306.
4. Mak A, Cheung MW, Cheak AA et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:281-288.
5. De Jong P, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2013; 1-18.
6. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2012; 126(3 Suppl):627S-644S.
7. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010; 362:1586-1596.
8. Clark P, Walker ID, Langhorne P et al. The Scottish Pregnancy Intervention Study: a multicentre randomised controlled trial of low molecular heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010;115(21):4162-4167.

9. Visser J, Ulander VM, Helmerhost FM et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriages with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):3095-3699.
10. Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016; 127(13):1650-1655.
11. 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(14):2200.
12. Schleussner E, Kamin G, Seliger G et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *ETHIG II. Ann Intern Med.* 2015; 162:601.
13. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2178-2184.
14. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology- 2016:*1-9.
15. RCOG RCoOaG. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011, 18 p. (Green-top guideline; no. 17).
16. Guías SAMeR 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica - Editorial Ascune. 2017.
17. www.thinkingwisely.com. Society of Maternal and Fetal Medicine. February 2016.
18. Ormsher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. 'To test or not to test', the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med.* 2017 Jun;10(2):61-66.
19. De Jesus G, Agmon-Levin N, Andrade C et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2014, 13:795-813.
20. Marijnen MC, Scheres LJ, Middeldorp S. Aspirin, heparin or both to improve live birth in women with antiphospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Res Pract Throm Haemost.* 2017; 1S1:40 ASY22.3.
21. Bates S. Controversies in thromboprophylaxis for the prevention of recurrent pregnancy complications. *Hematología,* 2016;20:189-202.
22. Empson M, Lassere M, Craig JC. Prevention of recurrent miscarriages for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane database Sys Rev.* 2005; 2 CD002859.
23. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology.* 2014:393-399.
24. de Jong P, Quenby S, Bloemenkamp K et al. ALIFE2 study: Low molecular weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia- study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16:208.
25. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S y col. ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2014; 29 (5):931-7.
26. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L y col. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trend. *Autoimmun Rev.* 2014; 13:917-930.
27. Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. *Thromb Haemost* 2015; 113:1236-1246.
28. Pasquier E, de Saint Martin L. Low-Molecular-Weight Heparin for Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):484-485.
29. Patil R, Gosch K, Shetty S et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):483-484.
30. www.grupocaht.com Elegir con Prudencia y Evidencia Nota 3: Aspectos hematológicos del aborto recurrente, enero 2018.

31. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J et al. Unexplained recurrent miscarriages and recurrent implantation failure: is there a place for immunomodulation? *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76:8.
32. Fishel S, Baker D, Elson J et al. Precision Medicine in Assisted Conception: A multicenter observational treatment cohort study of the Annexin A5 Haplotype as a Biomarker for antithrombotic treatment to improve pregnancy outcome. *EBio Medicine*. 2016; 10:298-304.
33. Fishel S, Baker D, Greer I. LMWH in IVF-Biomarkers and benefits, *Thromb Res*. 2017; 151 Suppl 1 S65-69.
34. Kutteh W. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2015; 33:161-168.
35. Early pregnancy loss. Edited by Roy Farquarson and Mary Stephenson. Cambridge Medicine. Second Edition, 2017.
36. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K y col. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27(8):2297-303.