



ELEGIR CON PRUDENCIA Y EVIDENCIA

NOTA Nº 3: Actualización noviembre 2020 (1º versión 2017)

ASPECTOS HEMATOLÓGICOS DEL ABORTO RECURRENTE

CONCEPTOS INICIALES

- 1) El 15% de las mujeres presentan abortos esporádicos y el 5% abortos recurrentes definido como 2 o más abortos. Es un evento que afecta emocionalmente a la pareja la cual busca una inmediata respuesta causal a esta situación ^(1,2).
- 2) El estudio del aborto es definido por las Sociedades de Ginecología y Obstetricia y Medicina Reproductiva ⁽¹⁻³⁾, e incluye el factor hematológico que es el estudio de la trombofilia (TF). El factor cromosómico es la causa más frecuente de aborto ^(4,5) y se incrementan con la edad materna.
- 3) En nuestro medio, sin embargo, el tema se difunde bajo el siguiente discurso: “Si tuviste un aborto anda al hematólogo”. Esto motiva que la paciente muchas veces consulta al hematólogo o es derivado directamente por otros especialistas al hematólogo, sin completar el estudio del aborto y/o sin haber recibido las recomendaciones actualizadas desde la medicina reproductiva.
- 4) Con frecuencia la paciente concurre con todos los estudios de TF hereditaria solicitados, sin explicación previa y pedidos para “ir adelantando”, creyendo que de esa forma se podía quedar tranquila y se sienten estar “protegidas” frente a un nuevo embarazo. Nos encontramos con una mujer con estudios de TF hereditaria que nunca hubiéramos solicitado. Dada la prevalencia de la TF hereditaria podemos encontrarnos con estudios positivos y debemos decidir qué hacer. (Ver luego Parte 2).

Parte 1:

¿Qué estudios hematológicos y tratamiento son sugeridos en la mujer abortadora recurrente?

En esta Nota vamos a referirnos a abortos menores a 10 semanas.

Cantidad de abortos: La definición sobre con cuántos abortos iniciar el estudio completo de la abortadora (no solo de la trombofilia) es un tema de discusión entre los especialistas de ginecología y medicina reproductiva. Algunas Sociedades siguen haciéndolo a partir de 3 abortos, pero la indicación actual es estudiar a partir de 2 o más < 10 semanas (basados en la ASRM) ⁽²⁾ y recientemente incorporada también por las Guías Europeas ESRHE ⁽¹⁾.

Estudios de trombofilia en abortadoras recurrentes:

Los únicos estudios de trombofilia indicados estudiar y en esto hay consenso internacional es la trombofilia adquirida: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β 2 GP I Ig G e Ig M (Guías: RCOG ⁽⁶⁾, ACOG ⁽⁷⁾, ACCP ⁽⁸⁾, SAH ⁽⁹⁾, FASGO ⁽¹⁰⁾). Los estudios deben solicitarse y en caso de ser positivos, confirmarlos con una nueva muestra. Los criterios internacionales para



definir un Síndrome Antifosfolípido (SAF) siguen a la fecha siendo 3 o más abortos de <10 semanas de gestación ⁽¹¹⁾. Por lo tanto, dos abortos si bien se estudia no es un criterio de SAF.

Recomendaciones:

- 1)- Sugerirle a la paciente esperar a completar todos los estudios antes de un nuevo embarazo.
- 2)- Informarle los hallazgos hematológicos, tratamiento y seguimiento propuesto.
- 3)-Enviar nota al ginecólogo/obstetra con la indicación sugerida y correspondiente aclaración que el hallazgo de una trombofilia NO descarta que se deban completar todos los estudios de la abortadora.

Tratamiento:

Con estudio positivo (subunidad beta gonadotrofina coriónica) iniciar heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) a dosis profilácticas + aspirina 100 mg.

HBPM: 40 mg/d enoxaparina o HNF 5000 U c/12 hs.

Basados en Guías mencionadas y evidencia de Rai y col, ⁽¹²⁾ Tabla1.

RESULTADOS PUBLICADOS DE METAANÁLISIS DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS.

Tabla 1. Porcentaje de beneficio en cada estudio. Recién nacidos. Modificada de Mak y col. ⁽¹³⁾

Estudio	Total	AAS sólo	AAS+HNF	AAS+HBPM
Rai y col	90	19/26 42%	13/19 71%	-----
Kutteh	50	20/25	11/25	-----
Franklin	54	18/28	12/26	
Farquarson	98	40/51		34/47
Laskin	44	17/22		15/20

Tabla 2. Resultados Metaanálisis de Mak y col. ⁽¹³⁾

Resultados	RR (5 estudios)	RR solo HNF	RR solo HBPM
Recién nacidos	1.302 (1.040,1629)	1.636 (1.262,2119)	1.067 (0.883,1290)

Momento de inicio: Con prueba positiva de embarazo. Se recomienda que si no concurrió a la consulta obstétrica/ginecológica lo haga de inmediato para seguimiento dado que requiere una confirmación de adecuada implantación embrionaria (que no sea ectópico) y en ocasiones la indicación de progesterona.

Vía de parto: La misma es por indicación obstétrica. La presencia de una trombofilia que fue estudiada por abortos tempranos no es indicación de hacer una cesárea. En términos generales podría suspenderse la heparina cercana a la fecha del parto para tener un parto normal (ej.: semana 36). La aspirina por lo menos 10 días antes de la fecha probable de parto. Estas son recomendaciones generales debiendo ser adecuadas a cada paciente, y en conjunto con el obstetra.

La HBPM a dosis de 40 mg/día debe suspenderse por lo menos 12 hs antes de la anestesia locorregional.



Profilaxis tromboembolismo venoso postparto: recomendado en todos a iniciar 12 hs luego del parto. Duración variable de acuerdo con otros factores de riesgo asociados ⁽¹⁵⁾.

¿Qué tipo de heparina?: Se recomienda HBPM para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso en el embarazo sobre HNF (Grado 1B). ACCP 2012 ⁽⁸⁾

Parte 2:

¿Qué pasa con la TF hereditaria y el aborto < de 10 semanas?:

www.grupocaht.com Leer Nota Nº1. Elegir con prudencia y evidencia. ⁽¹⁶⁾

Nuestra sugerencia y compartimos con el resto de las Guías es:

No estudiar la TF hereditaria en abortos tempranos

Fundamento: No se ha confirmado la asociación y los estudios (ALIFE 2) ⁽¹⁷⁾ de tratamiento están en curso y metaanálisis recientes no sugieren un beneficio en el uso de heparina. ^(8,18) Tampoco está indicada la administración de heparina en abortadora sin TF ^(8,19,20).

Situaciones particulares que merecen un enfoque diferente en lo que hace referencia a la relación médico-paciente individual:

1)- La paciente viene estudiada y con resultados positivos: (Ej.: Factor V Leiden o II20210 heterocigota es lo más frecuente) con un solo aborto se sugiere no tratar; con dos o más se evaluará de manera individual, por lo dicho anteriormente (no evidencia, estudios en curso).

2)- La paciente se estudió y NO tiene TF: no requieren tratamiento.

La Guía ACCP 2012 ⁽⁹⁾ para mujeres con 2 o más abortos sin antifosfolípidos y sin TF hereditaria recomienda en contra del tratamiento antitrombótico preventivo.

Se suman resultados recientes de los estudios de Pasquier y col. ⁽¹⁹⁾ y Schleussner y col. ⁽²⁰⁾ que fueron randomizados SIN TF → NO requieren heparina.

Importante: En esta situación es quien pide los estudios genéticos el responsable de informar adecuadamente sobre los beneficios de estudiar o no la TF hereditaria en base a que no hay evidencia que el tratamiento sea efectivo y considerar que de hallar un resultado positivo puede traer más complicaciones que beneficios. Se recomienda dejarlo por escrito. En caso de desconocer la información que debe darse al paciente es recomendable que sean enviados al hematólogo y no dejar solicitado el estudio como si el mismo fuera una rutina.

GENETICA Y ABORTO: Recordemos siempre que la causa de aborto recurrente más frecuente es la genética y hay un incremento de abortos a edades maternas avanzadas.

NO OLVIDAR LA PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO



QUE SE ADECUARÁ A LOS ANTECEDENTES CADA PACIENTE

REFERENCIAS:

1. Recurrent Pregnancy Loss: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Early Pregnancy Development Group. 2017. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>
2. ASRM Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2013; 99:63.
3. Guías SAMER 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica - Editorial Ascune. 2017.
4. Lancuba S, Grand B. Las verdaderas causas del aborto recurrente: ¿existe un lugar para la hematología? HEMATOLOGIA. 2017; 21:176-187.
5. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24 chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. Hum Reprod 2018. 33(4):579-587.
6. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage Green-top Guideline No. 17.
7. ACOG Practice Bulletin. Inherited Thrombophilia in Pregnancy. No 197. Obstetrics & Gynecology 2018;132: e18-e34.
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S. y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Chest 2012; 141 (2 Suppl): e691S-e736S.
9. SAH. www.sah.org.ar.
10. http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Obstetricia_TROMBOFILIA_EN_EDAD_REPRODUCTIVA.pdf
11. 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.
12. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent abortion associated with phospholipid antibodies. BMJ 1997; 314:253-7
13. Mak A, Cheung MW, Cheak AA et als. 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) Rheumatology 2010; 49:281-288.
14. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S. et als. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Advances. November 2018; 2:3318-3359. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024802.
15. <http://www.grupocaht.com/pdf/TROMBOFILIA-HEREDITARIA-Elegir.pdf>



-
- 17.** Jong P, Quenby S, Bloemenkamp K y col. 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.
- 18.** 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.
- 19.** Grand B. ¿Qué sí y qué no aportaron los estudios de trombofilia y heparina en aborto recurrente al 2017? *HEMATOLOGÍA*, 2018; 22: 44-54.
- 20.** Grand B. Comentario bibliográfico Aborto Recurrente ESRHE: Guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología SAEGRE 2019; 26:32-40.
- 21.** 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.
- 22.** 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.