

Simposio Trombofilia Hereditaria “Trombofilia y Embarazo”

28/10/10

Beatriz E Grand

Docente Adscripto de Medicina UBA
Dpto. de Medicina, Hematología. CEMIC
Dpto. Medicina y Materno Infantil
Hospital Juan A. Fernández.

Revelación de conflictos de interés

Beatriz E Grand

“Trombofilia hereditaria Embarazo”

Relaciones financieras:

- Empleado, participación empresa: N/A
- Charlas, conferencias: N/A
- Comité asesor: Internacional y Nacional en aborto recurrente
Sanofi-Aventis (2009)
Nacional Bayer(2009)
- Becas para Congresos: Sanofi Aventis y Bayer

Uso off-label o no aprobado:

Se discutirá el uso “off label” de la heparina en embarazo

ESTASIS:

- Compresión de venas ilíacas
- Compresión por arteria ilíaca
- Útero gravídico
- Venodilatación por las hormonas
- Inmovilización

DAÑO VASCULAR:

- Compresión vascular durante el parto
- Uso de procedimientos asistidos u operativos en el momento del parto

TRÍADA

DE

VIRSHOW

HIPERCOAGULABILIDAD:

- Aumento de factores procoagulantes
- Disminución de inhibidores naturales
- Disminución de actividad fibrinolítica

***GENERACIÓN DE TROMBINA
DISMINUCIÓN DE LA
DISOLUCIÓN DEL COÁGULO***

ESTASIS:

- Compresión de venas ilíacas
- Compresión por arteria ilíaca
- Útero gravídico
- Venodilatación por las hormonas
- Inmovilización

DAÑO VASCULAR:

- Compresión vascular durante el parto
- Uso de procedimientos asistidos u operativos en el momento del parto

TRÍADA

DE

VIRSHOW

HIPERCOAGULABILIDAD:

- Aumento de factores procoagulantes
- Dis
- Dis

**TROMBOFILIA
HEREDITARIA**

G

**DISMINUCIÓN DE LA
DISOLUCIÓN DEL COÁGULO**

Embarazo

Trombofilia hereditaria (TH)

Tromboembolismo venoso (TEV)

- Las TH están presentes en 15% de la población
- El 50% de los TEV gestacionales se asocian con TH

Teniendo en cuenta que la incidencia de TEV en el embarazo es de 1 a 2 /1000 partos, es claro que el riesgo absoluto en mujeres sin un evento previo es modesto

➡ El riesgo de TEV en embarazo asociado a TH permanece poco claro

Asociación entre embarazo, primer evento trombótico y TH

Trombofilia	OR (95% IC)
FVL (heterocigota)	8.3(5.4-12.7)
FVL (homocigota)	34.4(9.9-120.1)
Mutación gen protrombina (heterocigota)	6.8(2.5-18.8)
Mutación gen protrombina (homocigota)	26.4(1.24-559.3)
Deficiencia AT	4.7(1.3-16.9)
Deficiencia PC	4.8 (2.2-10.6)
Deficiencia PS	3.2 (1.5-6.9)
MTHFR C677T (homocig)	0.74 (0.22-2.48)

Embarazo, el período postparto y defectos protrombóticos en el estudio **MEGA**:

(**M**ultiple **E**nviromental and **G**enetic **A**ssesment of risk factors for venous thrombosis)

Embarazo o Puerperio	FVL	Pts (n)	Cont (n)	OR	95% IC
--	--	114	580	1	Ref
+	--	81	56	8.6	5.2-14.3
--	+	12	40	1.3	0.6-2.5
+	+	19	3	52.2	12.4-219
	FII				
--	--	141	605	1	Ref
+	--	94	57	10.1	6.2-16.4
--	+	15	15	4.4	2.1-9.4
+	+	6	2	30.7	4.6-203

Embarazo, el período postparto y defectos protrombóticos en el estudio **MEGA**:

(**M**ultiple **E**nviromental and **G**enetic **A**ssesment of risk factors for venous thrombosis)

Embarazo o Puerperio	FVL	Pts (n)	Cont (n)	OR	95% IC
--	--	114	580	1	Ref

Conclusión: Se encontró un riesgo aumentado de TEV durante el embarazo y el postparto, con un riesgo especialmente alto en las primeras 6 semanas postparto. El riesgo fue mayor en portadoras de FVL y II20210A

--	--	141	605	1	Ref
+	--	94	57	10.1	6.2-16.4
--	+	15	15	4.4	2.1-9.4
+	+	6	2	30.7	4.6-203

Prevalencia de TH en TEV en embarazo: Estudio RIETE

ESTUDIO RIETE

Registro

Informatizado de

Enfermedad

Trombo

Embólica

Más prevalentes

	Embarazo 173	Puerperio 135
Estudiados	➡ 96(55%)	➡ 71(53%)
Positivos	➡ 55(57%)	➡ 42(59%)
Def PC	2(2.1%)	4(5.6%)
Def PS	5(5.2%)	5(7.0%)
Def AT	6(6.3%)	1(1.4%)
FVL	19(20%)	7(9.9%)
II20210A	16(17%)	9(13%)
SAF	4(4.2%)	10(14%)

Riesgo de TEV en embarazo en portadoras de FVL y II20210A

Resultados y Conclusiones:

No portadores en	1.1/1000
En portadores de FVL heterocigotas	9.4/1000
En portadoras de II20210 heterocigotas	5.9/1000
En portadores doble heterocigotas	8.0/1000
En portadores FVL homocigotas	36.0/1000

Todas las portadoras homocigotas presentaron trombosis (FVL: 8 y II20210:1).

- Para prevenir una TEV se necesitaría estudiar a 2015 y dar profilaxis a 157.
- Si bien ambos polimorfismos incrementan el riesgo de TEV. La probabilidad de TEV en embarazo es baja,

Tromboembolismo Venoso Obstetricia: Recurrencia

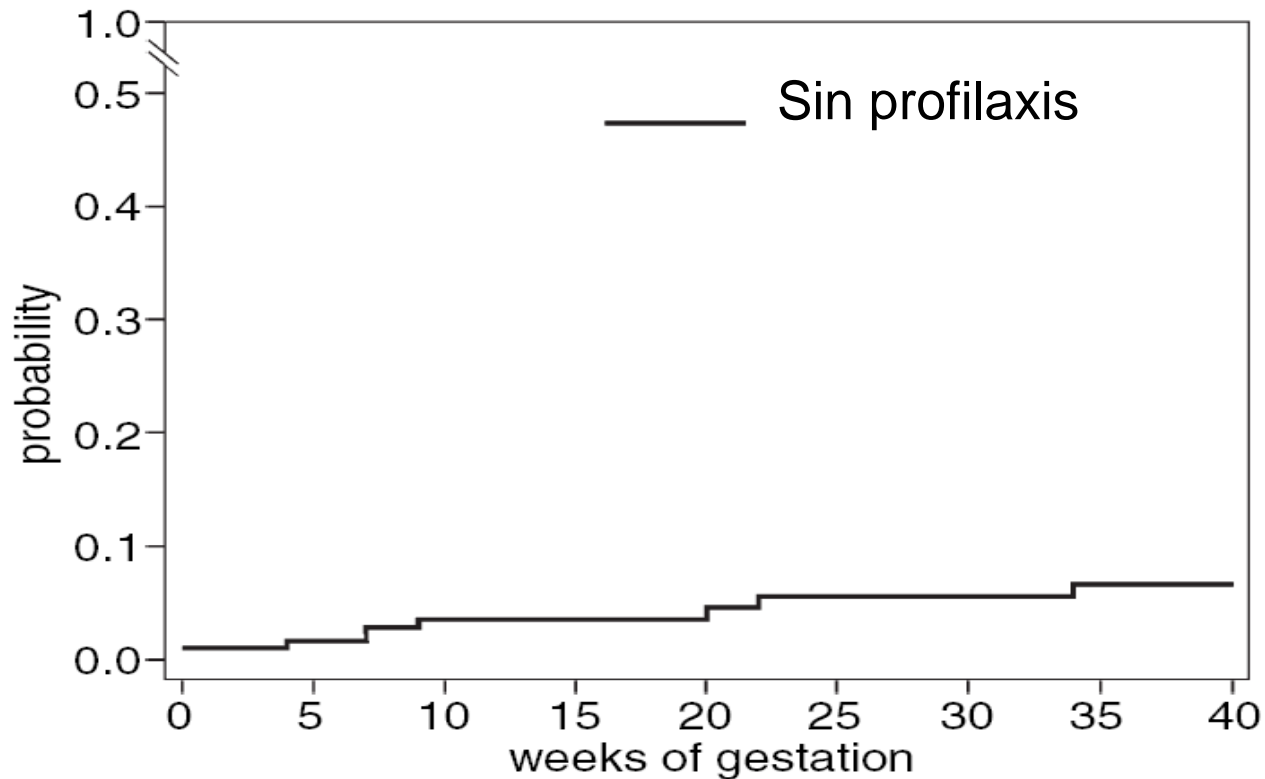
Estudio	Recurrencia con anticoagulación	Recurrencia sin anticoagulación
Sanson et al 1999	3/149 (1.5%)	
Brill-Edwards et al 2000		3/125 (2.4%) (IC95%:0.2-6.9%)
Pabinger et al 2005	7/547 (1.2%)	8/197(6.9%) (IC 95%:1.6%-10.6%)
De Stefano et al 2006	0/87(0%)	19/155 (12.2%) (IC 05%:7.9-18.3%)

Tromboembolismo Venoso Obstetricia: Recurrencia

Primer episodio de TEV			Recurrencia en embarazo siguiente sin profilaxis			
Edad	Lugar	FR temporario	Edad	Lugar	Sem	FR
22	TEP	ACO	28	TEP	3	NO
30	TVSubc	ACO	31	TVSubc	4	FVL+HH
21	TVP	ACO+T	25	TVP	7	NO
24	TVP	Cirugía	31	TVP	7	NO
26	TVP	ACO+T	39	TVP	9	FVL+HH
21	TVP	ACO+T	22	TVP	20	FVL
20	TVP	ACO	27	TVP	22	NO
24	TVP	ACO	31	TVP	34	FVL

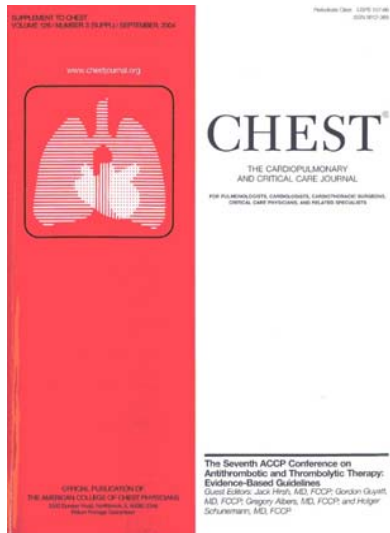
Pabinger / JTH 2005;3:949-54

TEV Embarazo: Probabilidad de recurrencia sin profilaxis



Causa de recurrencia estaría más relacionada con el estado de hipercoagulabilidad del embarazo que por el incremento del éstasis venoso

Trombofilia hereditaria: Prevención del TEV en embarazo



● ACCP Chest 2008

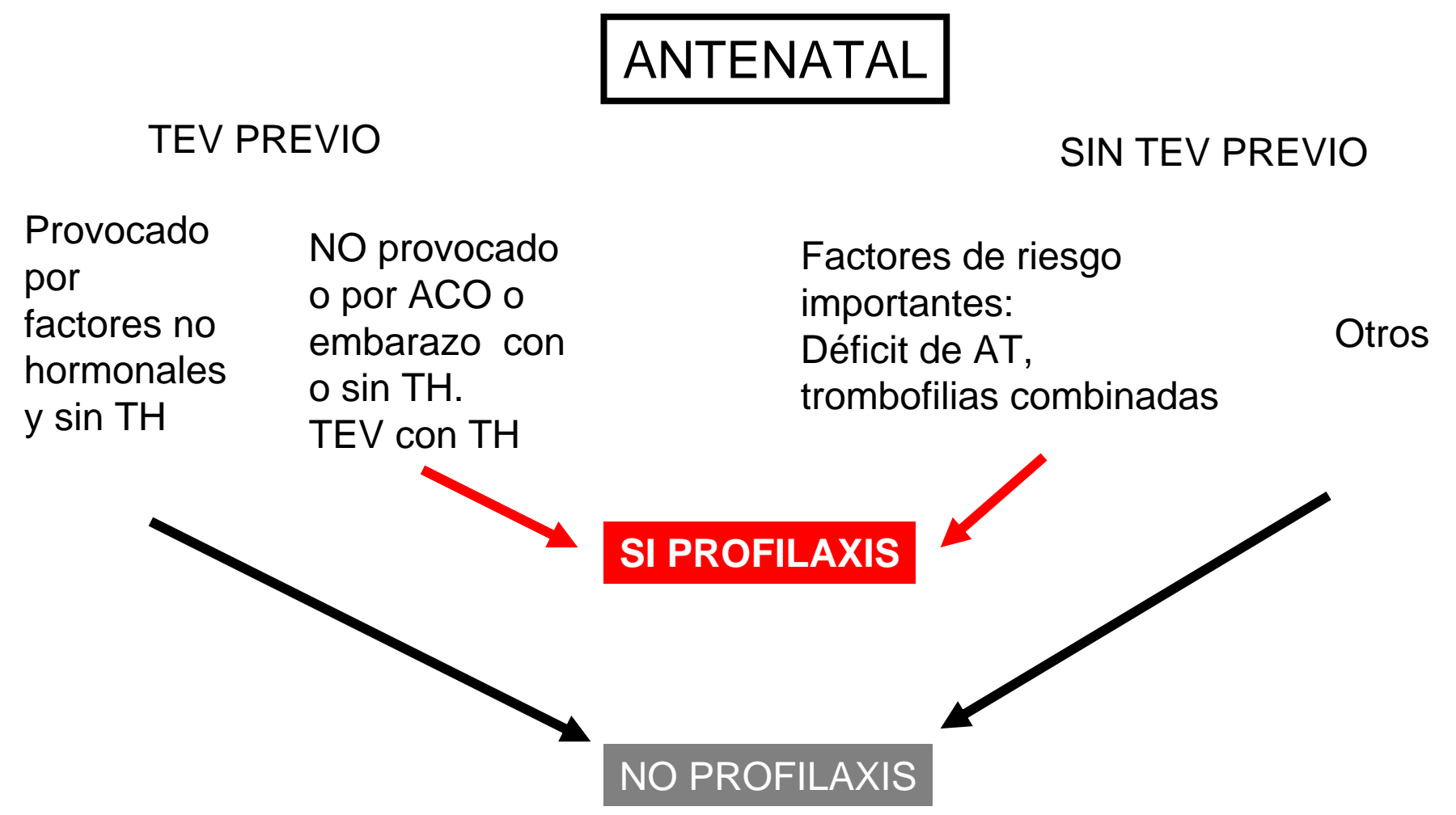
Con TEV previo, TH y sin anticoagulación oral al embarazo

- ✓ 7.2.4 Para mujeres con TF (laboratorio confirmado) y un solo episodio de TEV recomienda: profilaxis antenatal con dosis profilácticas o intermedias de HBPM o HNF o seguimiento clínico durante el embarazo y profilaxis postparto (Grado 1C)
- ✓ 7.2.5 Para mujeres con TF de alto riesgo (déficit de AT, doble heterocigota para FVL y II20101 u homocigota para alguna de estas) se recomienda: profilaxis durante el antenatal con dosis profilácticas o intermedias de HBPM o HNF sobre la vigilancia clínica durante y profilaxis postparto (Grado 2C)

Sin TEV previo y con TH

- ✓ 8.1 Para mujeres TH y sin historia de trombosis, se recomienda no usar de rutina profilaxis y efectuar una evaluación individual del riesgo.(Grado 1C)
- ✓ 8.2.1.Para mujeres con deficit de AT se recomiendan profilaxis antenatal y postparto. (Grado 2 C)
- ✓ 8.2.2.Para todas las otras mujeres se recomienda vigilancia clinica antenatal o profilaxis antenatal con HBPM o HNF y a todas profilaxis postparto (Grado 2 C)

Trombofilia hereditaria: Prevención del TEV en embarazo



Trombofilia hereditaria: Prevención del TEV en embarazo



Embarazo
Trombofilia hereditaria
Complicaciones obstétricas

Trombofilia y embarazo

- Tromboembolismo venoso

TROMBOSIS



- Complicaciones obstétricas

**TROMBOSIS
ES
UNA HIPÓTESIS**



Historia



✓ Abortos recurrentes

2 abortos 5%

3 abortos 0.8-1%

✓ Muertes fetales

✓ Restricción en el crecimiento intrauterino

✓ Preeclampsia

✓ Desprendimiento de placenta

- Impacto emocional en la pareja y la familia

- Poca respuesta médica

- **Hipótesis de trombosis placentaria y trombofilia ocupa el espacio de este tema no resuelto**



Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia

F E Preston, F R Rosendaal, I D Walker, E Briët, E Berntorp, J Conard, J Fontcuberta, M Makris, G Mariani, W Noteboom, I Pabinger, C Legnani, I Scharrer, S Schulman, F J M van der Meer

THE LANCET

	Deficiencies of:			Factor V Leiden	Combined defects*	All patients	Controls
	Antithrombin	Protein C	Protein S				
Women ever pregnant	108	162	145	141	15	571	395
Number of pregnancies	260	430	378	410	46	1524	1019
Number of pregnancies ending in miscarriage	44 (16.9%)	68 (15.8%)	55 (14.6%)	43 (10.5%)	6 (13%)	216 (14.2%)	118 (11.6%)
Number of pregnancies ending in stillbirth	6 (2.3%)	5 (1.2%)	7 (1.9%)	5 (1.2%)	7 (15%)	30 (2.0%)	6 (0.6%)
Number of women with fetal loss†	34 (31.5%)	48 (29.6%)	42 (29.0%)	38 (26.9%)	6 (40%)	168 (29.4%)	93 (23.5%)
Number of pregnancies resulting in fetal loss‡	50 (19.2%)	73 (17.0%)	62 (16.4%)	48 (11.7%)	13 (28%)	246 (16.1%)	124 (12.2%)

Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia

F E Preston, F R Rosendaal, I D Walker, E Briët, E Berntorp, J Conard, J Fontcuberta, M Makris, G Mariani, W Noteboom, I Pabinger, C Legnani, I Scharrer, S Schulman, F J M van der Meer

Type	All spontaneous fetal losses	Miscarriage	Stillbirth
Antithrombin deficiency	2.1 (1.2-3.6)	1.7 (1.0-2.8)	5.2 (1.5-18.1)
Protein-C deficiency	1.4 (0.9-2.2)	1.4 (0.9-2.2)	2.3 (0.6-8.3)
Protein-S deficiency	1.3 (0.8-2.1)	1.2 (0.7-1.9)	3.3 (1.0-11.3)
Factor V Leiden	1.0 (0.6-1.7)	0.9 (0.5-1.5)	2.0 (0.5-7.7)
Combined defects	2.0 (0.5-8.1)	0.8 (0.2-3.6)	14.3 (2.4-86.0)

Table 3: Odds ratios (95% CI) for fetal loss and type of thrombophilia, with control group as reference, adjusted for number of pregnancies and centre

**INCREASED FREQUENCY OF GENETIC THROMBOPHILIA
IN WOMEN WITH COMPLICATIONS OF PREGNANCY**

MICHAEL J. KUPFERMINC, M.D., AMIRAM ELDOR, M.D., NITZAN STEINMAN, M.D., ARIEL MANY, M.D.,
AMIRAM BAR-AM, M.D., ARIEL JAFFA, M.D., GIDEON FAIT, M.D., AND JOSEPH B. LESSING, M.D.

TABLE 2. PREVALENCE OF INHERITED AND ACQUIRED THROMBOPHILIA
IN THE STUDY WOMEN.*

TYPE OF THROMBOPHILIA	THROMBOPHILIA AMONG WOMEN WITH COMPLICATIONS (N=110)	THROMBOPHILIA AMONG WOMEN WITH NORMAL PREGNANCIES (N=110)	ODDS RATIO (95% CI)	P VALUE
	no. (%)			
Inherited				
Factor V Leiden mutation, +/+ or +/-†	22 (20)	7 (6)	3.7 (1.5–9.0)	0.003
Methylenetetrahydrofolate reductase mutation, +/+	24 (22)	9 (8)	3.1 (1.4–7.1)	0.005
Prothrombin mutation, +/-	11 (10)	3 (3)	3.9 (1.1–14.6)	0.03
Total	57 (52)	19 (17)	5.2 (2.8–9.6)	<0.001
Acquired or inherited				
Deficiency of protein S, protein C, or antithrombin III	9 (8)	1 (1)	9.7 (1.2–78.0)	0.01
Presence of anticardiolipin antibodies	5 (5)	0	2.0 (1.7–2.3)	0.02
Deficiency of protein S, protein C, or antithrombin III or presence of anticardiolipin antibodies	14 (13)	1 (1)	15.9 (2.0–123.1)	<0.001
All types	71 (65)	20 (18)	8.2 (4.4–15.3)	<0.001



Thromb Haemost. 1995 Mar;73(3):362-7.

Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity.

[Gris JC](#), [Neveu S](#), [Tailland ML](#), [Courtieu C](#), [Marès P](#), [Schved JF](#).

Laboratoire d'Hématologie, University Hospital, Nîmes, France.

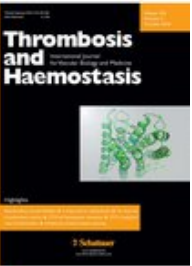
Thromb Haemost. 1997 Mar;77:1096

**Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages
The Nîmes Obstetricians and Haematologists (NOHA) study**

[GRIS J.-C.](#) (1 2) ; [RIPART-NEVEU S.](#) (3) ; [MAUGARD C.](#) (1) ; [TAILLAND M.-L.](#) (3)
[BRUN S.](#) (1) ; [COURTIEU C.](#) (3) ; [BIRON C.](#) (4) ; [HOFFET M.](#) (3) ; [HEDON B.](#) (5) ;
[MARES P.](#) (2) ; Affiliation(s) du ou des auteurs / Author(s) Affiliation(s)

(1) Consultations et Laboratoire d'Hématologie, CHU, Nimes, FRANCE

(2) Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie, Montpellier, FRANCE



Review Article

Safety of Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: A Systematic Review

Bernd-Jan Sanson¹, Anthonie W. A. Lensing¹, Martin H. Prins², Jeffrey S. Ginsberg³, Zinoviy S. Barkagan⁴, Edith Lavenne-Pardonge⁵, Benjamin Brenner⁶, Mordechay Dulitzky⁷, Jørn D. Nielsen⁸, Zoltan Boda⁹, Susanna Turi¹⁰, Melvin R. Mac Gillavry¹¹, Karly Hamulyák¹², Ingrid M. Theunissen⁵, Beverley J. Hunt¹³, Harry R. Büller¹

Gestational Outcome in Thrombophilic Women with Recurrent Pregnancy Loss Treated by Enoxaparin

B. Brenner¹, R. Hoffman¹, Z. Blumenfeld², Z. Weiner², J. S. Younis³

From the ¹Thrombosis and Hemostasis Unit, ²Department of Obstetrics & Gynecology, Rambam Medical Center and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Haifa, ³Department of Obstetrics and Gynecology, Poria Hospital, Israel

Aborto recurrente y trombofilia hereditaria

Trombofilia	Tipo aborto	OR	95%IC
FVLeiden	temprano rte	2.01	1.13-3.58
	tardío rte	7.83	2.83-21.67
	tardío no rte	3.26	1.82-5.83
RPCA	temprano rte	3.48	1.58-7.69
GP20210A	temprano rte	2.56	1.04-6.29
	tardío no rte	2.30	1.09-4.87
Proteína S	recurrente	14.72	0.99-21.8
	no rte	7.39	1.28-42.63

Trombofilia hereditaria y aborto recurrente: Meta-análisis

FV Leiden	Aborto rte	OR 2.0 IC 95 % 1.5-2.7 P <0.001
GPII20210A	Aborto rte	OR 2.0 IC 95% 1.0-4.0 p= 0.03

Kovalevsky Arch Intern Med 2004;164:558-563

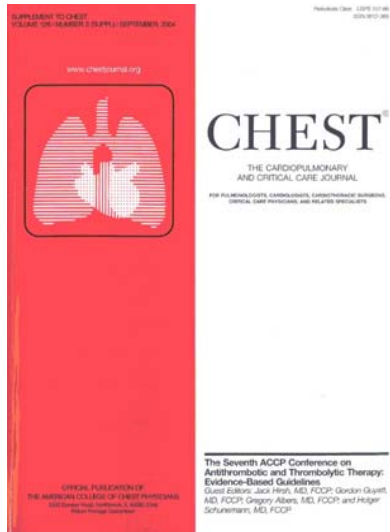
Trombofilia y riesgo de pérdida de embarazos: Revisión

Trombofilia	Aborto rte	Control	Riesgo OR
FVL	8-32	1-10	2-5
RPCA adq	9-38	0-3	3-4
II20210A	4-13	1-3	2-9
AT	0-2	0-1.4	2-5
Proteína C	6	0-2.5	2-3
Proteína S	5-8	0-0.2	3-40
Hiperhomocisteinemia	17-27	5-16	3-7
MTHFR homocigota	5-21#	4-20#	0.4-3
TF combinada	8-25	1-5	5-14

#MTHFR no asociación

Trombofilia hereditaria:

¿A quién estudiar ? ¿A quién tratar?



● ACCP
Chest 2004

- ✓ Para las mujeres con pérdidas recurrentes de embarazos (3 ó más) y mujeres con preeclampsia previa severa o recurrente, abrupción placentaria, o cualquier otra muerte intrauterina se sugiere el estudio de trombofilia hereditaria y anticuerpos antifosfolípidos (Grado 2 C).
- ✓ Mujeres con trombofilia hereditaria abortos recurrentes, muerte fetal de segundo trimestre o tardía se sugiere bajas dosis de aspirina y heparina a mini-dosis o HBPM a dosis profiláctica (Grado 2C).
- ✓ Estos pacientes deben continuar con profilaxis postparto
Seventh ACCP Conference *CHEST*;126:627S-644S,2004.

Riesgo de pérdida embriofetal en primer embarazo Asociado FV Leiden y Protrombina G20210A:

Grupo de 32683 mujeres seguidas en su primer intento de embarazo, 3496 con un grupo caso- control.

	N°	OR	IC 95%	Valor p
FVL total	3496	3.10	2.32-4.15	<0.001
3-9 sem	431	1.00	0.40-2.52	1.00
→ 10-39 sem	3065	3.47	2.54-4.74	<0.001
II20210A	3496	2.36	1.72-3.22	<0.001
3-9 sem	431	1.00	0.40-2.52	1.00
→ 10-39 sem	3065	2.62	1.87-3.66	<0.001

NOHA First Study. Gris et al J Throm Haemost 2005;3:2178-84

Thrombophilia in pregnancy: a systematic review

L. Robertson,¹ O. Wu,¹ P. Langhorne,¹
S. Twaddle,² P. Clark,³ G. D. O. Lowe,^{1,2}
I. D. Walker,¹ M. Greaves,⁴ I. Brenkel,⁵
L. Regan⁶ and I. A. Greer¹ for The
Thrombosis: Risk and Economic
Assessment of Thrombophilia Screening
(TREATS) Study.

¹Departments of Obstetrics and Gynaecology and
Medicine, University of Glasgow, Glasgow,
²Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
Edinburgh, ³Ninewells Hospital, Dundee,
⁴Department of Medicine and Therapeutics,
University of Aberdeen, Aberdeen, ⁵Fife Acute
Hospital NHS Trust, and ⁶Department of
Obstetrics and Gynaecology, Imperial College
School of Medicine, London, UK

Robertson et al. TREATS Br J
Haematol 2005; 132:171-196

Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study

O Wu, L Robertson, S Twaddle, GDO Lowe,
P Clark, M Greaves, ID Walker, P Langhorne,
I Brenkel, L Regan and IA Greer

TH y complicaciones obstétricas

Tipo TH	Aborto tempr	Preeclamp	Abrupto	RCIU
FVL het	2.71(1.32-5.58)	1.87(0.44-7.8)	8.43(0.41-171)	4.64(0.19-115)
FVL hom	1.68(1.09-2.58)	2.19(1.46-3.2)	4.7(1.13-19.5)	2.68(0.59-12)
II20210	2.49(1.24-5.00)	2.54(1.52-4.2)	7.71(3.01-19.7)	2.92(0.62-13)
MTHFR	1.40(0.77-2.5)	1.37(1.07-1.7)	1.47(0.40-5.35)	1.24(0.84-1.8)
AT	0.88(0.17-4.48)	3.89(0.16-97)	1.08(0.06-18.1)	-
PC	2.29(0.20-26.43)	5.15(0.26-102)	5.93(0.23-151)	-
PS	3.55(0.35-35.7)	2.83(0.76-10.5)	2.11(0.47-9.34)	-
Hiper homocist	6.25(1.37-28.42)	3.49(1.21-10.1)	2.40(0.36-15.8)	-

Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004734

INVITED REVIEW

Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association?

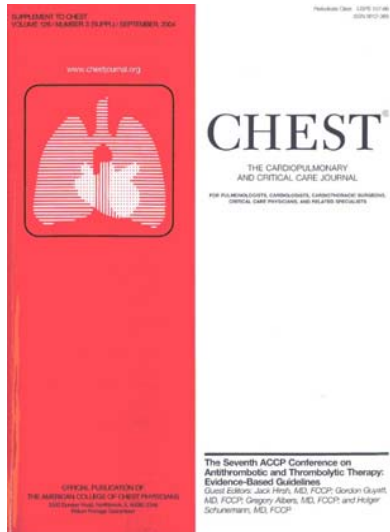
S. MIDDELDORP

Department of Clinical Epidemiology, C9-P, and Vascular Medicine Unit, Department of Endocrinology and General Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

To cite this article: Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 276–82.

Trombofilia hereditaria:

¿A quién estudiar? ¿A quién tratar?



● ACCP Chest 2008

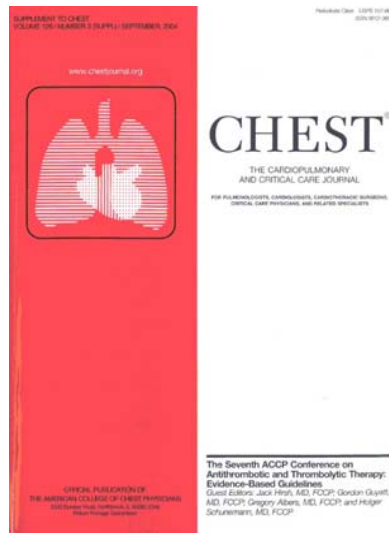
- ✓ 9.1.1. Para mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo (3 ó más) se recomienda estudiar anticuerpos antifosfolípidos (aFL) (Grado 1A)
- ✓ 9.1.2. Para mujeres con preeclampsia severa o recurrente o RCIU se sugiere estudiar anticuerpos antifosfolípidos (Grado 2C)
- ✓ 9.2.1 Para mujeres con aFL y pérdidas recurrentes de embarazo (tres o más) o una pérdida tardía y sin historia de trombosis, se recomienda administración de heparina anteparto en dosis profilácticas o intermedias de HNF y profilácticas de HBPM combinadas con aspirina (grado 1B)
- ✓ 10.1.1. Para mujeres con riesgo alto de preeclampsia se recomiendan bajas dosis de aspirina.
- ✓ 10.2.1. Para mujeres con historia de preeclampsia se sugiere No usar HNF ni HBPM como profilaxis en un siguiente embarazo

Trombofilia :

¿A quién estudiar? ¿A quién tratar?

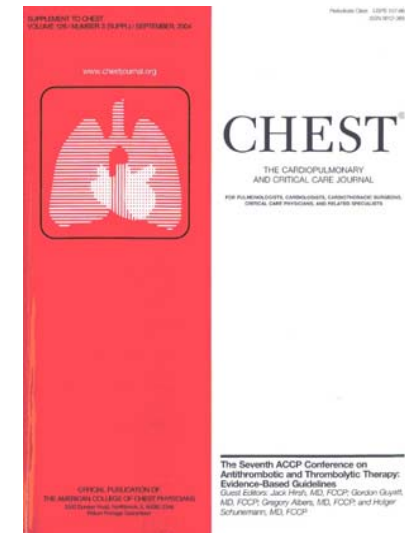
- Recomendaciones

ACCP Chest 2004



- Recomendaciones

ACCP Chest 2008



¿ Qué pasó?

Pero.....

- Dada la incertidumbre asociada con la magnitud del riesgo, la incertidumbre asociada con cualquier beneficio obtenido de la profilaxis en mujeres con trombofilia hereditaria y la incertidumbre sobre el efecto sobre la ansiedad y el bienestar de la mujeres entre estudiarla o no estudiarla, permanece incierto el hecho de considerar el estudio de trombofilia hereditaria como un beneficio para la mujer

Profilaxis con HBPM de las pérdidas embriofetales

Autor	Diseño	N°	Tratamiento	Evolución RN %	Grupo comparativo
Sanson et al 1999	Revisión	93	HBPM	89%	ninguno
Brenner et al 2000	Serie no controlada	50	Enoxaparina 40-120 mg/día	75%	Embarazo previo 20%
Carp et al 2003	Estudio cohorte	85	Enoxaparina 40 mg/día	70%	Controles sin tratam 44%
Brenner et al 2004	Randomizado Compara dos dosis	183	Enoxaparina 40 mg/día vs 80mg/día	81% 77%	Embarazo previo 28%
Gris et al 2004	Randomizado Contra AAS	80	Enoxaparina 40 mg/día vs AAS 100mg	86%	29%

HBPM en aborto recurrente: Metaanálisis

Estudio	TF Evaluada	TF Exc/Req	N° R	Pérdida temprana	Pérdida tardía
Gris 2004	FVL,PT,PS	Requerida	174		1+ luego 10 semanas
Dolitzky 2006	PS,PC,AT,PT FVL, MTHFR	Excluída	107	3 o + 1 ^{er} trimestre o 2 o + 2 ^{do} trimestre	
Badaway 2008	FVL,PS,PC, AT	Excluída	350	3 o + antes 12 semanas	
Fawzy 2008	PS,PC,AT,PT FVL, HC	Excluída	109	3 o + antes de 24 semanas	
Laskin 2009	PS,PC,FVL, PT,MTHFR	Excluída	88 (AF)	2 o + antes de 32 semana	

HBPM en aborto recurrente: Metaanálisis

Estudio	Inicio Sem	Grupo HBPM	RN (%)	Grupo Control	RN (%)
Gris (TH) 2004	8	Enoxaparina 40mg/d	68/80 (86)	Aas 100mg/d	23/80 (29)
Dolitzky 2006	6-12	Enoxaparina 40mg/d	44/54 (81)	Aas 100mg/d	42/50 (84)
Badaway 2008	c/eco	Enoxaparina 20mg/d	161/170 (95)	Nada	151/170 (88)
Fawzy 2008	FD	Enoxaparina 20mg/d	46/57 (81)	Placebo	24/50 (48)
Laskin 2009	FD	Dalteparina 5000 U+ Aas 81	19/23 (83)	Aas 81 mg/d	20/23 (87)

¿Dónde estamos hoy?

2010

TH y complicaciones obstétricas en mujeres nulíparas

Said et als Obstet Gynecol 2010;115(1):5-13

- 2034 mujeres antes de 22 semanas
- TH: FVL, II20210;MTHFR C677T;MTHFR A1298C
- Complicaciones obstétricas 8%
- Resultados disponibles en 1707
- **II20210 OR 3.58 (IC 95% 1.20-10.6 p=.02)**
- Homocigota para MTHFR 1298 efecto protector

-La mutación del gen de la protrombina mostró ser un FR para el desarrollo de complicaciones gestacionales

-La mayor parte de las mujeres portadoras de un polimorfismo para TH tuvieron un embarazo exitoso

Mutación del gen de la protrombina G20210A y complicaciones obstétricas

Silver R et als Obstet Gynecol 2010;115:14-20

- Cohorte observacional de 5188 pacientes con un RN. 4167 muestras
- Portador del Gen 157 (3.8%) (uno homocigota)

Conclusión: No se detecto asociación entre la mutación y pérdida de embarazos, preeclampsia, abrupto o RN bajo peso.

The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies

June 2010 | Volume 7 | Issue 6 | e1000292

Marc A. Rodger^{1,2*}, Marisol T. Betancourt^{1,2}, Peter Clark³, Pelle G. Lindqvist⁴, Donna Dizon-Townson⁵, Joanne Said^{6,7}, Uri Seligsohn⁸, Marc Carrier^{1,2}, Ophira Salomon⁸, Ian A. Greer⁹

COMPLICACION OBSTÉTRICA	N° Estudios	PACIENTES				OR IC 95%
		Pos		Neg		
		Evento	Total	Evento	Total	
Pérdida embarazo						
FVLeiden	7	34	801	511	16158	1.52 (1.06-2.19)
Gen Protrombina	4	13	271	320	8954	1.13 (0.64-2.01)
Preeclampsia						
FVLeiden	9	40	1060	664	20773	1.23 (0.89-1.70)
Gen Protrombina	6	19	549	417	13705	1.25 (0.79-1.99)

The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies

June 2010 | Volume 7 | Issue 6 | e1000292

Marc A. Rodger^{1,2*}, Marisol T. Betancourt^{1,2}, Peter Clark³, Pelle G. Lindqvist⁴, Donna Dizon-Townson⁵, Joanne Said^{6,7}, Uri Seligsohn⁸, Marc Carrier^{1,2}, Ophira Salomon⁸, Ian A. Greer⁹

COMPLICACION OBSTÉTRICA	N° Estudios	PACIENTES				OR IC 95%
		Pos		Neg		
		Evento	Total	Evento	Total	
Bajo peso(<10)						
FVLeiden	7	90	1240	1430	19414	1(0.80-1.25)
Gen Protrombina	6	48	888	936	16399	1.25(0.92-1.70)
Abrupto placentae						
FVLeiden	5	8	625	102	11683	1.85(0.92-3.7)
Gen Protrombina	4	4	270	86	8926	2.02(0.81-5.02)
Todas Complicaciones						
FVLeiden	4	102	617	1799	11405	1.08(0.87-1.36)
Gen Protrombina	4	55	271	1443	8954	1.27(0.94-1.71)

FVLeiden

	Pérdida Embarazo		Preeclampsia		Bajo Peso Percentilo <10		Bajo Peso Percentilo <5	
	FVL+	FVL-	FVL+	FVL-	FVL+	FVL-	FVL+	FVL-
Riesgo Absoluto %	4.2	3.2	3.8	3.2	6.5	7.4	3.8	4.3
Prevalencia	4.7		4.9		6.0		4.9	

Complicaciones obstétricas y/o trombofilia hereditaria : Tratamiento con heparina

Estudios en curso

- **SPIN Trial:** Scottish Pregnancy Intervention, *Blood 2010*
- **ALIFE Trial:** Anticoagulants for living fetuses *N Eng J Med 2010*
- **HAPPY:** Heparin in women with previous **A**dverse **P**regnancy outcome to improve the actual rate of successful **P**regnanc**Y** *en curso*
- **TIPPS:** Thrombophilia in **P**regnancy **P**rophylaxis **S**tudy *en curso*
- **PREFIX Trial:** Prevention of Unexplained recurrent abortion by enoxaparin. NCT00740545 (*en curso finaliza 2012*)
- **The EPPI Trial:** Enoxaparin for the prevention of Preeclampsia and intrauterine growth restriction

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage

Stef P. Kaandorp, M.D., Mariëtte Goddijn, M.D., Ph.D.,
 Joris A.M. van der Post, M.D., Ph.D., Barbara A. Hutten, Ph.D.,
 Harold R. Verhoeve, M.D., Karly Hamulyák, M.D., Ph.D.,
 Ben Willem Mol, M.D., Ph.D., Nienke Folkeringa, M.D., Ph.D.,
 Marleen Nahuis, M.D., Dimitri N.M. Papatsonis, M.D., Ph.D.,
 Harry R. Büller, M.D., Ph.D., Fulco van der Veen, M.D., Ph.D.,
 and Saskia Middeldorp, M.D., Ph.D.

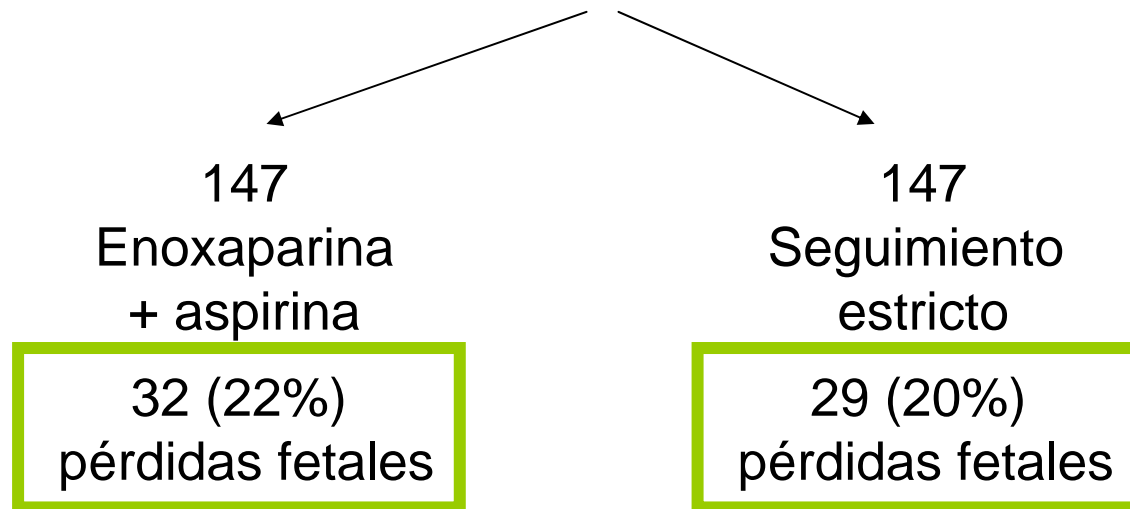
ALIFE	Aas + nadroparina	Aspirina	Placebo
N° embarazo	N=97	N=99	N=103
% recién nacido	67(69.1)	61(61.1)	69(67.0)
Riesgo relativo (IC 95%)	1.03(0.85- 1.25)	0.92(0.75- 1.13)	1 (referencia)
Riesgo absoluto diferencia (IC 95%)	2.1(-10.8 a 15.0)	-5.4(-18.6 a 7.8)	referencia

SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage

Peter Clark,¹ Isobel D. Walker,² Peter Langhorne,³ Lena Crichton,⁴ Andrew Thomson,⁵ Mike Greaves,⁶ Sonia Whyte,⁷ and Ian A. Greer,⁸ on behalf of the Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators

BLOOD, 27 MAY 2010 • VOLUME 115, NUMBER 21

Pacientes Total: 294 >2 abortos consecutivos previos

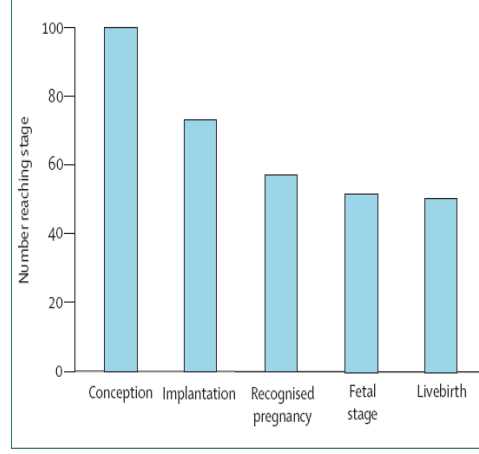
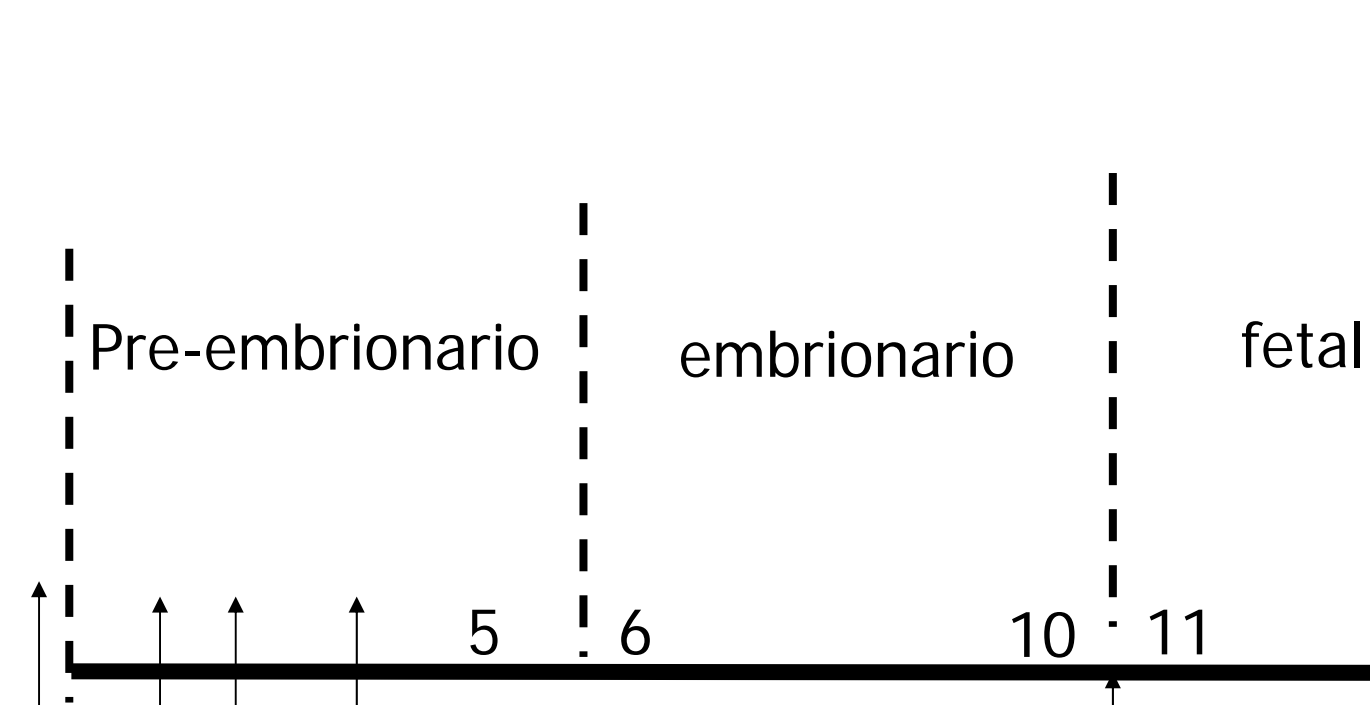


OR 0.91 (IC 95% 0.52-1.59)

Conclusión: En mujeres embarazadas con > 2 o + pérdidas de embarazo no se observó una reducción en las pérdidas de embarazo con la intervención antitrombótica

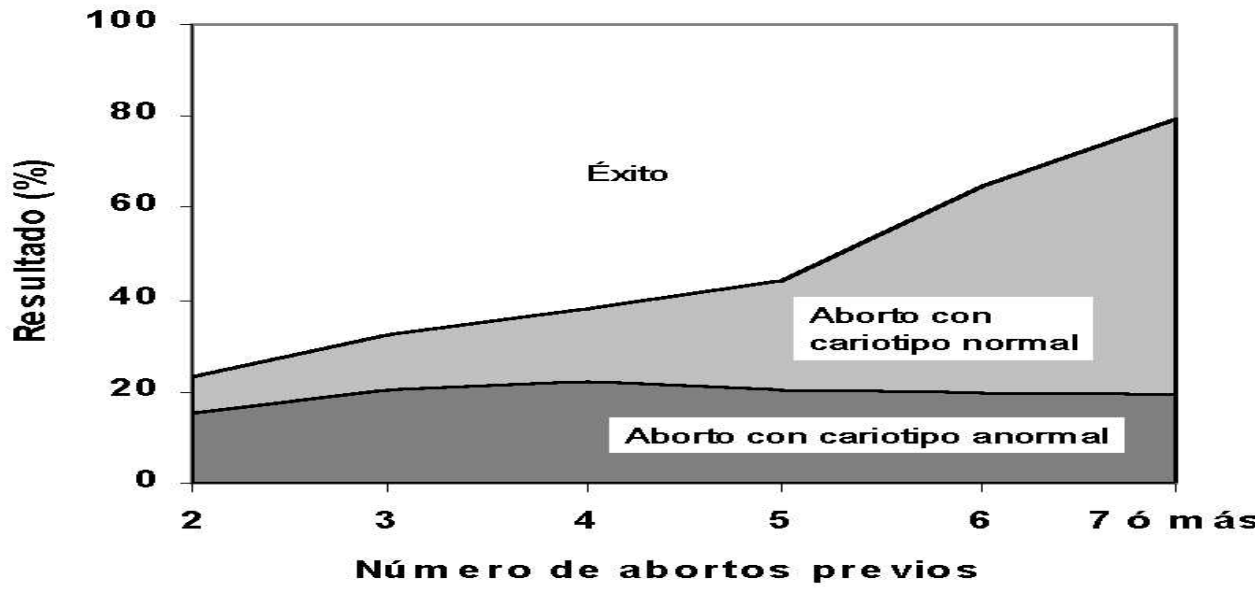
Toma de decisiones

- Manejo en equipo: clínica de aborto recurrente, embarazo alto riesgo, grupo trombofilia y embarazo etc.
- Información al paciente
- Manejo de la información genética
- ¿A quién estudiar a quién no estudiar?
- Aspectos futuros

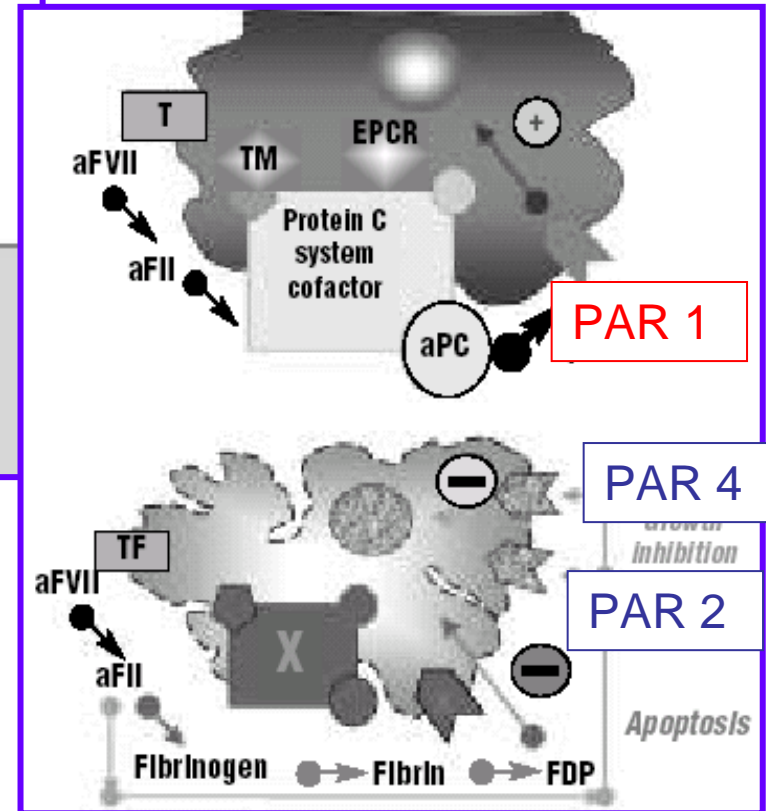
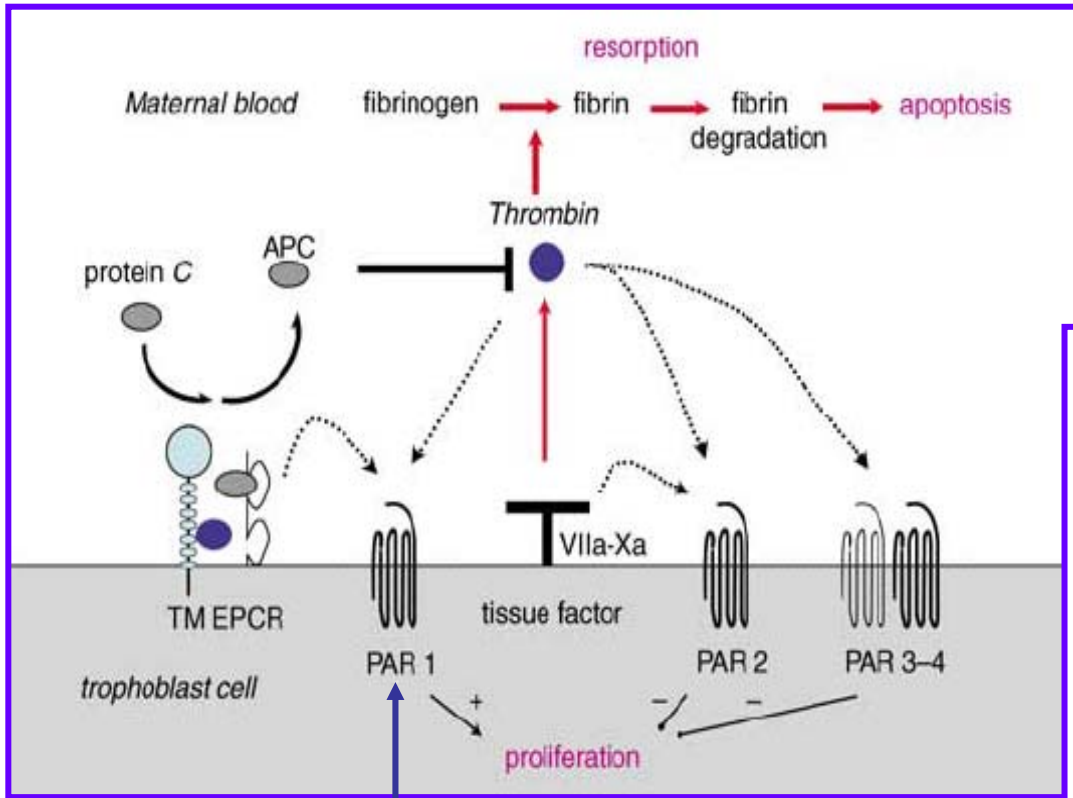


Inicio menstruación
 fertilización
 Implantación
 Falta de menstruación

Embrion US



FUNCIONES NO HEMOSTÁTICAS DE FACTORES DE COAGULACION y SISTEMA FIBRINOLÍTICO



PAR: receptor activado por proteasa

Gris J et als Haematologica,2005:90:1223
 Isserman et al J Clin Invest,2001;108:537

Causa o Consecuencia

- Tromboembolismo venoso

TROMBOSIS



- Complicaciones obstétricas

**TROMBOSIS
ES
UNA HIPÓTESIS**



Causa o Consecuencia

- Tromboembolismo venoso

TROMBOSIS



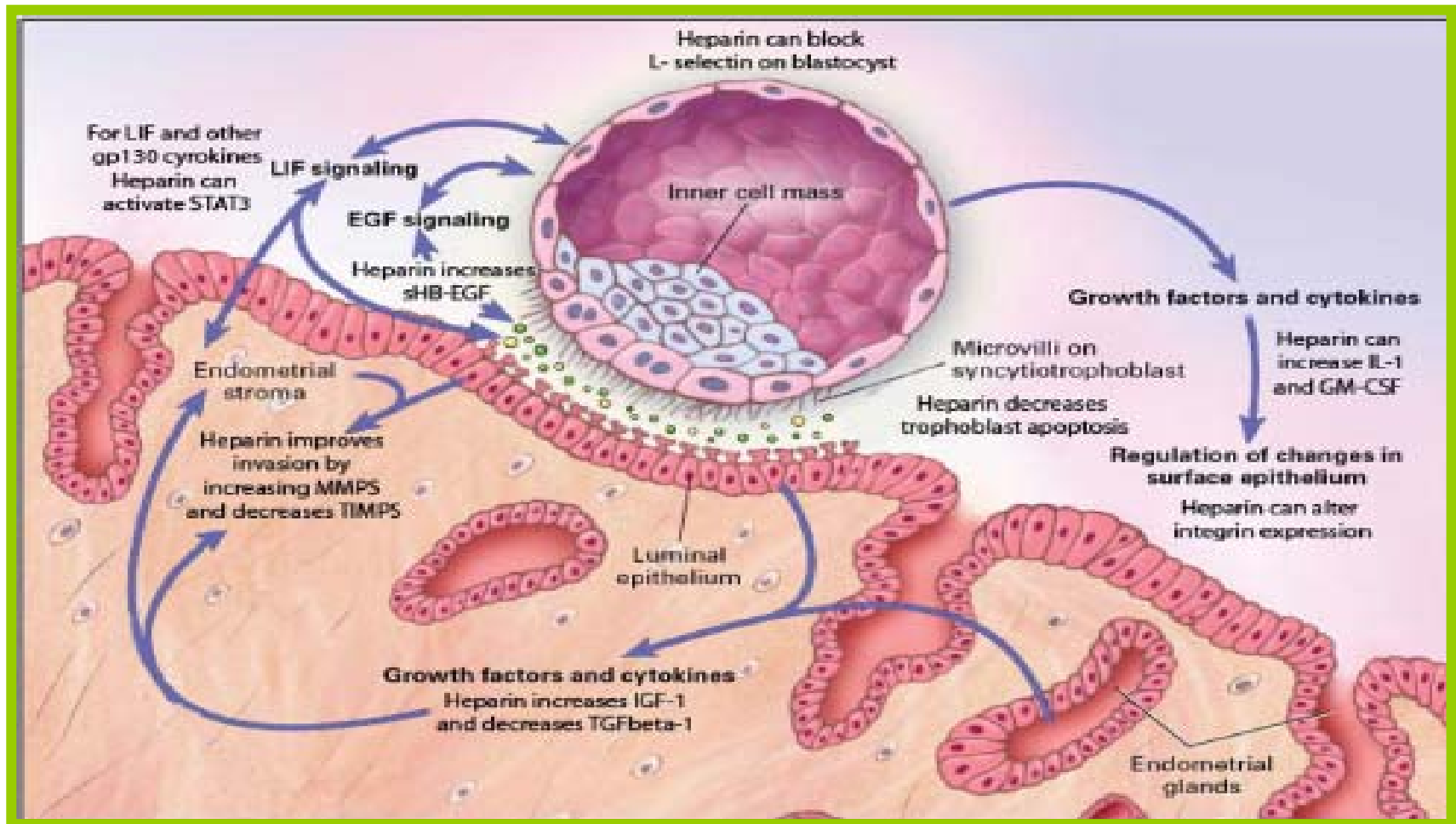
- Complicaciones obstétricas

TROMBOSIS

**INFLAMACIÓN A NIVEL
DE LA INTERFACE
FETO-MATERNA**

**TROMBOSIS
ES LA
CONSECUENCIA**

Papel de la heparina más allá del efecto antitrombótico



Comentarios y conclusiones

- La falta de respuesta a la etiología y tratamiento de las complicaciones obstétricas ha llevado a buscar nuevos enfoques en su manejo
- Las trombofilia hereditaria (TH) como factor asociado a dichas complicaciones es un tema de alto impacto en la actualidad.
- Existe una modesta asociación entre TH y complicaciones obstétricas
- Pero falta determinar claramente si el tratamiento antitrombótico mejora el pronóstico; la HBPM a dosis profiláctica fue mejor que bajas dosis de aas en abortos > 10 sem y TH. (Gris et als 2004)
- La intervención terapéutica no mostró beneficio en 2 abortos recurrentes pero no puede excluirse un beneficio en una TH en particular o en pacientes con mayor número de abortos (>3)
- Estudios futuros en TH ALIFE 2, TIPPS podrían aportar nueva información en TH
- Queda aún por demostrar en “**estudios clínicos**” prospectivos los potenciales efectos terapéuticos de la heparina sobre el trofoblasto para mejorar la implantación



IX CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

- Muchas gracias por su atención