

HIPOFIBRINOLISIS Y OTROS DEFECTOS DE LA HEMOSTASIA EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE FALLAS REPRODUCTIVAS TEMPRANAS*

ADRIANA SARTO, MARTA ROCHA, MARCELO MARTINEZ, R. SERGIO PASQUALINI

HALITUS Instituto Médico, Buenos Aires

Resumen El sistema fibrinolítico participa en la lisis del coágulo y en otros procesos biológicos que requieren proteólisis extracelular, como la ovulación, la implantación del blastocito, y la invasión trofoblástica. Un daño en la capacidad fibrinolítica es un hallazgo frecuente en mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas recurrentes inexplicables. Realizamos un estudio prospectivo en 114 pacientes, estableciendo tres grupos: Grupo 1: 52 mujeres con antecedente de dos o más abortos espontáneos tempranos (< 12 semanas) inexplicables. Grupo 2: 46 mujeres con antecedente de falla en la implantación embrionaria en 2 o más ciclos de técnicas de reproducción asistida (TRA), luego de la transferencia de embriones con buena capacidad morfológica y evolutiva. Grupo 3: 16 mujeres con antecedente de falla en la implantación embrionaria en 2 o más ciclos de TRA y un aborto espontáneo temprano de un embarazo logrado por TRA. Se determinaron el perfil fibrinolítico pre y post isquemia (ECLT, PAI-1b, PAI-1i, t-PAb, t-Pai), LAC, ACA IgG e IgM, Fibrinógeno, Factor XII y APCR. Observamos una alta prevalencia de defectos trombofílicos e hipofibrinólisis en los tres grupos. El perfil fibrinolítico fue semejante en los tres grupos, sin embargo el ECLT pre isquemia se encontró prolongado más frecuentemente en mujeres con infertilidad primaria (Grupo 2). La hipofibrinólisis se presentó como defecto aislado en el 50% de los casos y en el resto combinada con LAC, ACA IgG y/o IgM y APCR. El perfil fibrinolítico fue semejante en mujeres con y sin anticuerpos antifosfolípidos (APAs), aunque fue más frecuente encontrar un PAI-1i preisquemia elevado en las mujeres sin APAs. La alta prevalencia de hipofibrinólisis observada tanto en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo temprano recurrente inexplicable como en mujeres con infertilidad primaria, manifestada como falla reiterada en la implantación embrionaria en TRA, sugieren que la hipofibrinólisis podría ser un marcador de fallas reproductivas tempranas.

Abstract *Hypofibrinolysis and other hemostatic defects in women with early reproductive failure.* The fibrinolytic system is involved in blood clot lysis and in other biological processes that require extracellular proteolysis such as ovulation, blastocyst implantation and trophoblastic invasion. An impaired fibrinolytic capacity is a common feature in women suffering from unexplained early recurrent pregnancy loss. We carried out a prospective study with 114 patients. Three groups were established: Group 1: women who had two or more unexplained miscarriages of < 12 weeks of gestation (n = 52). Group 2: women who had 2 or more embryo-implantation failure after embryo-transfer with good quality embryos in assisted reproduction (n = 46). Group 3: women who had 2 or more embryo-implantation failure after embryo-transfer and one early loss of a pregnancy achieved in a cycle of assisted reproduction (n = 16). Fibrinolytic pattern pre and post-occlusion test was carried out: ECLT, PAI-1i, PAI-1b, t-Pai, t-PAb. In addition other studies were performed: LAC, ACA IgG and IgM, fibrinogen, factor XII, APCR. A high prevalence of thrombophilic defects and hypofibrinolysis was observed in the three groups. The fibrinolytic pattern was similar in the three groups, although a prolonged pre occlusion ECLT was more frequent in women with primary infertility (Group 2). Isolated hypofibrinolysis was found in 50% of the patients. The remaining patients with hypofibrinolysis presented combined defects with LAC, ACA and abnormal APCR. The fibrinolytic pattern in women with or without antiphospholipid antibodies was similar, although an elevated pre occlusion PAI-1i was more common in women without antiphospholipid antibodies. High prevalence of fibrinolytic abnormalities observed in women with unexplained early recurrent pregnancy loss and in women with repeated failure implantation after embryo-transfer in assisted reproduction, suggests that hypofibrinolysis could be a parameter of early reproductive failure.

Key words: fibrinolytic defects, recurrent pregnancy loss, implantation failure, thrombophilic defects, early reproductive failure

Las fallas reproductivas tempranas (FRT) representan un amplio espectro de desórdenes de la fertilidad. Incluyen entre otras entidades clínicas, las pérdidas embrio-fetales tempranas (< de semana 14 de gestación) y la falla en la implantación embrionaria en técni-

Abreviaturas

ACA: anticuerpo anticardiolipina
 APA: anticuerpo antifosfolípidos
 APCR: resistencia a la proteína C activada
 ECLT: tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas
 FRT: fallas reproductivas tempranas
 LAC: anticoagulante lúpico
 M: mujeres
 PAI-1b: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 biológico
 PAI-1i: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 inmunológico
 t-Pab: activador tisular del plasminógeno biológico
 t-PAi: activador tisular del plasminógeno inmunológico
 TRA: técnicas de reproducción asistida

Recibido: 15-XII-1999

Aceptado: 28-VI-2000

Dirección postal: Dra. Adriana Sarto, HALITUS Instituto Médico, Marcelo T de Alvear 2084, 1122 Buenos Aires, Argentina
 Fax: (54-11) 4963-4000 e-mail: asarto@halitus.com.ar

* Presentado en el XIV Congreso Argentino de Hematología, Mar del Plata, octubre 1999

cas de reproducción asistida (TRA). Las pérdidas embrio-fetales tempranas son frecuentes, con una tasa aproximada del 15%¹. El aborto espontáneo recurrente, definido como dos o más pérdidas embrio-fetales consecutivas, afecta del 0.5-2% de las mujeres en edad fértil^{2, 3}. En su etiología se incluyen clásicamente factores genéticos, anatómicos, microbiológicos, endocrinos, metabólicos e inmunológicos. No obstante en el 30-50% de los casos no se identifica un factor causal⁴.

En los últimos años se encontraron alteraciones de la hemostasia de tipo trombofílico en pacientes con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas inexplicables. Los hallazgos más llamativos consistieron en una alta prevalencia de hipofibrinólisis^{5, 8}. Otros marcadores trombofílicos encontrados fueron: anticuerpos antifosfolipídicos^{9, 11}, deficiencia de Factor XII^{8, 12}, resistencia a la Proteína C activada anormal (APCR)¹³. Además, se observó un desequilibrio en el perfil fibrinolítico en pacientes con preeclampsia y retardo del crecimiento intrauterino (RCIU)¹⁴, ambas son complicaciones gestacionales vinculadas a defectos de la implantación embrionaria e invasión trofoblástica. Por otro lado, recientemente, se encontró hipofibrinólisis en pacientes con poliquistosis ovárica, un síndrome caracterizado por infertilidad anovulatoria, oligomenorrea y pérdidas embrio-fetales recurrentes¹⁵.

La hemostasia interviene en forma relevante durante el proceso reproductor¹⁶. El sistema fibrinolítico, involucrado primariamente en la lisis del coágulo, participa además en otros procesos biológicos que requieren proteólisis extracelular, como la ovulación^{17, 18}, la implantación del blastocisto, y la invasión trofoblástica^{18, 19}. Durante la etapa de invasión de la implantación embrionaria, las proteasas invasivas cumplen un papel central en la digestión de la matriz extracelular endometrial para dar paso a la anidación del embrión. Entre ellas se destacan las serino proteasas del sistema fibrinolítico. El activador tisular del plasminógeno (t-PA) cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina, la cual tiene una acción proteolítica directa sobre la matriz extracelular endometrial. Además el t-PA activa a las metaloproteasas, otra familia de enzimas proteolíticas con un rol predominante durante la implantación embrionaria¹⁹.

Nuestro objetivo fue comparar la prevalencia de hipofibrinólisis y su relación con otros defectos de la hemostasia, en mujeres con antecedentes de fallas reproductivas tempranas, manifestadas como aborto espontáneo temprano recurrente inexplicable y como infertilidad primaria con falla reiterada en la implantación embrionaria en TRA. Nuestra hipótesis fue considerar que la hipofibrinólisis aislada o combinada con otros defectos trombofílicos, podría ser un marcador de enfermedad reproductiva, que vinculara desde el punto de vista fisiopatogénico las fallas reproductivas tempranas.

Material y métodos

El estudio se realizó en el Departamento de Hematología de la Reproducción del Instituto Médico HALITUS, entre diciembre de 1997 y septiembre de 1998.

Pacientes: Se incluyeron 114 pacientes con antecedentes de fallas reproductivas tempranas. La edad estuvo comprendida entre 25 y 42 (mediana: 35 años). No tenían antecedentes de diabetes, enfermedades del colágeno, ni enfermedad tromboembólica. Cuatro de ellas refirieron antecedentes familiares de trombosis en sus padres (3 trombosis venosas y una trombosis arterial).

Las pacientes fueron incluidas en los siguientes grupos, según sus antecedentes. En el Grupo 1, se incluyeron 52 mujeres (M) con antecedentes de 2 o más abortos espontáneos tempranos (antes de semana 12 de gestación), de causa inexplicable. Ellas tuvieron un total de 149 abortos (rango: 2-6, mediana: 3). Dieciséis M (30.8%) tenían antecedente de un nacido vivo en gesta 1. En 5 de ellas se documentó RCIU y en una mujer preeclampsia. Se descartaron otras posibles causas de aborto recurrente (factores uterinos, hormonales, infecciosos, genéticos y metabólicos). En esta fase del estudio no se investigó el nivel de homocisteína plasmática. En el Grupo 2 se incluyeron 46 M con antecedentes de infertilidad primaria (nunca habían logrado un embarazo) y falla en la implantación embrionaria en 2 o más ciclos de TRA, con transferencia de embriones con buena capacidad morfológica y evolutiva. Ellas habían realizado un total de 132 ciclos de TRA (rango: 2-10, mediana: 3). En el Grupo 3, se incluyeron 16 M con antecedentes de falla en la implantación embrionaria en 2 o más ciclos de TRA con transferencia de embriones con buena capacidad morfológica y evolutiva, y logro de embarazo en un ciclo de TRA, que evolucionó como aborto espontáneo temprano inexplicable. Ellas habían realizado un total de 52 ciclos de TRA sin lograr implantación embrionaria (rango: 2-6, mediana: 2).

Métodos: Las extracciones de sangre, se realizaron por venopuntura, en posición decúbito dorsal, entre las 8.00 y 11.00 AM, con ayuno de 8 horas, alejada en al menos dos meses del último aborto o ciclo de TRA. Las pacientes no habían recibido medicación hormonal, corticoides ni anticoagulantes en los 30 días previos a la extracción.

Se utilizó el test de oclusión venosa para la evaluación del perfil fibrinolítico pre y post isquemia: se realizó una primera extracción de sangre en condiciones basales en la vena antecubital del brazo izquierdo. En esta muestra se determinó el perfil fibrinolítico pre isquemia (basal) y los restantes estudios de hemostasia. En el brazo derecho se insufló posteriormente el manguito del tensiómetro y se mantuvo durante 10 minutos sostenido en la tensión arterial media. Luego se realizó una extracción de la vena antecubital de este brazo, en la cual se determinó el perfil fibrinolítico post isquemia.

Las muestras de sangre se recogieron en proporción 9:1 en citrato ácido de sodio 0.11 M a pH 5 para las determinaciones de tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas (ECLT, *euglobulin clot lysis time*) y t-PA. El resto de las pruebas fueron realizadas en sangre recogida en proporción 9:1 en citrato de sodio 0.11 M. En todos los casos se obtuvo plasma pobre en plaquetas por doble centrifugación (15 minutos x 3000 g). Las alícuotas fueron procesadas inmediatamente o congeladas a -70°.

Estudios de hemostasia

1. Evaluación del perfil fibrinolítico pre y post isquemia: ECLT, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 biológico (PAI-1b) por técnica de sustrato cromogénico (COATEST PAI CHROMOGENIX), el inhibidor del Activador del plasminógeno tipo 1 inmunológico (PAI-1i) por técnica de ELISA. (ASSERACHROM PAI STAGO), el activador tisular del

plasminógeno biológico (t-PAb) por técnica de sustrato cromogénico (COATEST t-PA CHROMOGENIX), el activador tisular del plasminógeno inmunológico (t-PAi) por técnica de ELISA, (ASSERACHROM t-PA STAGO). La respuesta al test de oclusión venosa fue expresada usando el criterio Ratio, definido como [variable post isquemia / variable pre isquemia], para el análisis del ECLT y liberación de t-PA⁸. Se consideró una respuesta inadecuada al test de oclusión venosa en el ECLT cuando el ECLT Ratio fue mayor de 0.70. Se consideró insuficiente liberación de t-PA post isquemia cuando el t-PA Ratio fue menor de 1.40. Los valores normales de PAI-1 y t-PA biológicos e inmunológicos fueron testeados en 20 sujetos normales (Tabla 1).

2. Otros estudios de hemostasia: La presencia de anticoagulante lúpico (LAC) fue asignada siguiendo los criterios de ISTH, basada en las pruebas de APTT, dRVVT, su corrección con plasma normal y la neutralización del efecto inhibitorio con fosfolípidos plaquetarios, anticardiolipinas (ACA) IgG e IgM por técnica de ELISA, factor XII por método en una etapa, utilizando cefalina-kaolin y plasma deficiente en factor XII, resistencia a la proteína C activada (APCR) por el método de Dahlback modificado (APCR-CHROMOGENIX), fibrinógeno por método de Clauss. En la Tabla 2 se exponen los valores de referencia para todas las determinaciones de hemostasia realizadas.

Se consideraron marcadores trombofílicos los siguientes parámetros:

- Hipofibrinólisis (Al menos un parámetro alterado):
 - ECLT pre isquemia > 240 minutos: Lisis pre prolongada.
 - ECLT Ratio (proporción post/pre) > 0.70: Respuesta inadecuada al test de oclusión venosa.

TABLA 1.- Niveles de PAI-1 y t-PA de controles normales (n: 20)

Determinaciones	Pre isquemia		Post isquemia	
	media	SD	media	SD
t-PA b (U/ml)	0.77	0.38	1.19	0.48
t-PA i (ng/ml)	6.1	2.61	14.1	4.39
PAI-1 b (U/ml)	17.3	4.22	15.4	5.31
PAI-1 i (ng/ml)	23.1	9.56	26.7	12.67

TABLA 2.- Estudios de hemostasia: valores de referencia

Determinación	Valores normales
ECLT pre isquemia	90-240 minutos
ECLT ratio (post/pre)	< 0.70: adecuada respuesta
PAI-1 b pre isquemia	9-28 U/ml
PAI-1 i pre isquemia	4-43 ng/ml
TPA b pre isquemia	0.2-1.4 U/ml
TPA i pre isquemia	1-12 ng/ml
t-PA ratio (Post/Pre)	> 1.40
ACA IgG	< 20 GPL U/ml
ACA IgM	< 20 MPL U/ml
Fibrinógeno	200-400 mg/dl
Factor XII	50-150%
APCR (v)	> 2.00

- PAI 1b pre isquemia > 28 U/ml: PAI 1b pre aumentado.
- PAI 1i pre isquemia > 43 ng/ml: PAI 1i pre aumentado.
- t-PA Ratio (proporción post/pre) < 1.40: Insuficiente liberación de t-PA en respuesta al test de oclusión venosa.
- 2. Positividad de las pruebas para anticoagulante lúpico.
- 3. Anticardiolipinas IgG y/o IgM > 20 UL: ACAs positivas
- 4. FXII < 50% (En ausencia de Inhibidor de Interferencia): Deficiencia de FXII.
- 5. APCR(v) < 2.0: APCR anormal.

Análisis estadístico: La comparación de las variables categóricas (hipofibrinólisis y defectos trombofílicos) se evaluaron mediante tablas de contingencia utilizando el test de χ^2 . Para evaluar la asociación de anticuerpos antifosfolípidicos y el perfil fibrinolítico se utilizaron los test de χ^2 o test exacto de Fisher en el caso apropiado. La significancia de las variables numéricas se evaluó con el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para todas las pruebas estadísticas se tomó como nivel de significancia $\alpha = 0.05$.

Resultados

Se encontró al menos un marcador trombofílico en 50/52 M (96.2%) del Grupo 1, en 43/46 M (93.5%) del Grupo 2 y en 16/16 M (100%) del Grupo 3.

Perfil fibrinolítico: El ECLT pre y post isquemia fue evaluado en todas las pacientes. El ECLT mostró una respuesta inadecuada a la isquemia (ECLT Ratio > 0.70) en el 64% de las M del Grupo 1, en el 65% de las M del Grupo 2 y en el 75% de las M del Grupo 3. El ECLT pre isquemia se encontró prolongado (> 240 minutos) en el 21% de las M del Grupo 1, en el 46% de las M del Grupo 2 y en el 25% de las M del Grupo 3 (Fig. 1). En la Tabla 3 se representan los resultados del ECLT.

Los dosajes de PAI-1 y t-PA por método biológico e inmunológico, se determinaron en: 42 M del G1, 37 M del G2 y en 14 M del G3. El PAI-1i pre se encontró elevado en el 61% de las M del Grupo 1, en el 54% de las M del Grupo 2 y en el 50% de las M del Grupo 3. El hallazgo de PAI-1b pre elevado fue menos frecuente que el aumento de PAI-1i en los tres grupos, y siempre

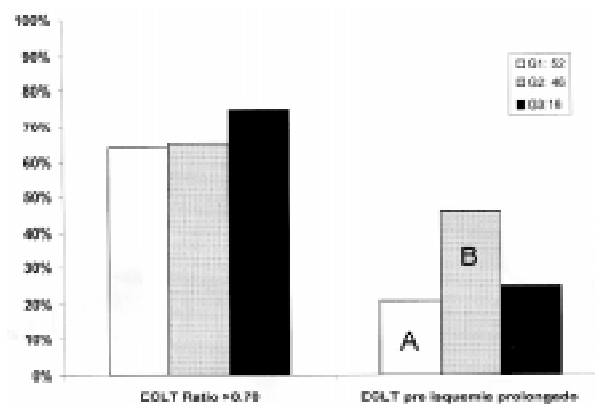


Fig. 1.- Prevalencia de las alteraciones del ECLT en FRT. A vs B: p = 0.02

estuvo acompañado de algún otro parámetro marcador de hipofibrinólisis. La disminución del t-PA i y/o b pre isquemia fue un hallazgo poco frecuente en los tres grupos. Se encontró una insuficiente liberación de t-PA post isquemia (t-PA Ratio < 1.40), en el 50% de las pacientes en los tres grupos (Fig. 2). Los valores de las determinaciones de PAI-1 y t-PA se representan en la Tabla 4.

En las pacientes en las que se realizó perfil fibrinolítico completo, la hipofibrinólisis fue detectada por test globales (ECLT basal prolongado y/o ECLT Ratio inadecuado) en el 80% del Grupo 1, en el 88% del Grupo 2 y en el 83% del Grupo 3. Los marcadores de hipofibrinólisis hallados más frecuentemente en mujeres con test globales normales fueron PAI-1i y/o f pre elevado (Grupo 1: 8M, Grupo 2: 4 M, Grupo 3: 10 M). Una paciente del Grupo 2 presentó como único marcador de hipofibrinólisis insuficiente liberación de t-PA post isquemia. En resumen, más del 85% de las pacientes con antecedente de FRT presentaron algún parámetro marcador de hipofibrinólisis.

TABLA 3.- Resultados del ECLT en mujeres con antecedentes de FRT

	G1 (n: 52)	G2 (n : 46)	G3 (n: 16)	p
ECLT pre isquemia (minutos) VN: 90-240	205 (15-345)	230 (55-345)	203 (115-330)	ns
ECLT post isquemia (minutos)	140 (15-345)	170 (45-335)	153 (55-275)	ns
ECLT ratio (post/pre) VN < 0.70	0.81 0.25-1.2	0.79 (0.36-1)	0.79 (0.29-1.19)	ns

Los valores son expresados en mediana y rango. VN: Valores normales.

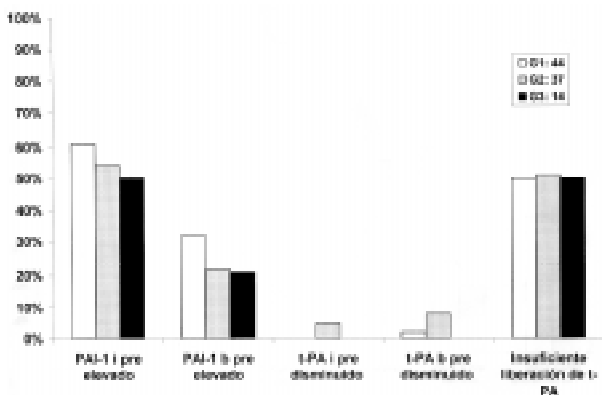


Fig. 2.- Prevalencia de las anomalías del PAI-1 y t-PA en FRT

TABLA 4.- Niveles de PAI-1 y t-PA en mujeres con antecedente de FRT

	G1 (n: 44)	G2 (n : 37)	G3 (n: 14)	p
PAI-1 b pre isquemia (U/ml)	24 (13-50)	26 (13-48)	27 (13-43)	ns
PAI-1 b post isquemia (U/ml)	24 (10-42)	23 (12-38)	24 (13-68)	ns
PAI-1 i pre isquemia (ng/ml)	57 (10-120)	46 (9-110)	44 (26-125)	ns
PAI-1 i post isquemia (ng/ml)	56 (8-135)	45 (8-108)	48 (20-96)	ns
t-PA b pre isquemia (U/ml)	0.50 (0.15-1.40)	0.40 (0.15-1.20)	0.44 (0.24-1.10)	ns
t-PA b post isquemia (U/ml)	0.70 (0.23-2.10)	0.63 (0.22-1.30)	0.70 (0.29-1.20)	ns
t-PA i pre isquemia (ng/ml)	2.3 (1-48)	2.9 (0.90-11)	3.3 (1-25)	ns
t-PA i post isquemia (ng/ml)	3.4 (1.0-30)	3.4 (1.1-20)	7.2 (1.1-39)	ns
t-PA ratio i (post/pre)	1.32 (0.25-3.51)	1.31 (0.85-4.50)	1.19 (0.81-4.25)	ns

Los valores son expresados en mediana y rango

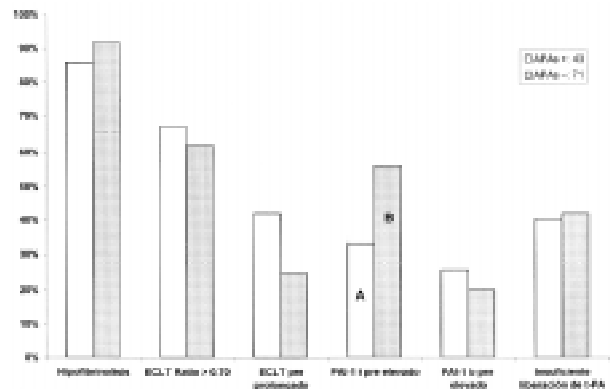


Fig. 3.- Prevalencia de las alteraciones del perfil fibrinolítico en pacientes con y sin anticuerpos ant fosfolipídicos (APAs). A vs B: p = 0.014

Relación entre hipofibrinólisis y otros defectos de la hemostasia: Se encontró hipofibrinólisis como único defecto de la hemostasia (hipofibrinólisis aislada) en alrededor del 50% de las mujeres, en los tres grupos. En el resto de los casos se encontró hipofibrinólisis combinada con anticuerpos ant fosfolipídicos (LAC y/o ACAs) y APCR anormal, como marcadores asociados más frecuentes. Un pequeño número de mujeres presentó alte-

TABLA 5.— Prevalencia de hipofibrinólisis y su relación con otros defectos de la hemostasia en mujeres con antecedente de FRT

	G1: 52	G2: 46	G3: 16
Hipofibrinólisis	48 (92%)	42 (91%)	14 (88%)
- Aislada	26 (54%)	23 (55%)	7 (50%)
- Combinada	22 (46%)	19 (45%)	7 (50%)
+ APAs	18 (38%)	16 (38%)	6 (43%)
LAC	7 (15%)	12 (29%)	3 (21%)
ACA	2 (4%)	3 (7%)	2 (14%)
LAC+ACA	6 (13%)	1 (2%)	-
LAC+APCR	2 (4%)	-	-
ACA+APCR	1 (2%)	-	1 (7%)
+ APCR	4 (8%)	2 (5%)	1 (7%)
+ Deficiencia FXII	-	1 (2%)	-
Fibrinólisis normal	4 (8%)	4 (9%)	2 (13%)
- LAC	2	1	-
- APCR (v)	-	-	1
- Hipofibrinoememia	1	-	-

raciones de la hemostasia con perfil fibrinolítico normal (Tabla 5).

Relación entre hipofibrinólisis y anticuerpos antifosfolípidicos: De las 114 M con antecedente de FRT incluidas en este estudio, 43 presentaron anticuerpos antifosfolípidos (APAs) positivos y 71 pacientes APAs negativos. El perfil fibrinolítico fue semejante en las mujeres con APAs y sin APAs, a excepción del hallazgo de PAI-1i elevado, que fue más frecuente en las mujeres sin APAs (Fig. 3).

Discusión

En este estudio demostramos una alta prevalencia de marcadores trombofílicos en mujeres con antecedentes de FRT inexplicables, tanto en pérdidas embrio-fetales espontáneas tempranas recurrentes como en falla en la implantación embrionaria en TRA.

Entre los primeros marcadores trombofílicos descritos asociados a pérdidas embrio-fetales se destacan los anticuerpos antifosfolípidicos (APAs). En 1954 se publicó la primera asociación entre pérdida de embarazo recurrente y la presencia de un anticoagulante circulante²⁰. En la actualidad se suman gran cantidad de estudios que demuestran la vinculación entre pérdidas embrio-fetales recurrentes y otras complicaciones gestacionales, con la presencia de APAs en sus formas de presentación: LAC y/o ACAs; y se reconoce el potencial trombofílico de estos anticuerpos^{21, 24}. El pronóstico reproductivo de las mujeres portadoras de síndrome antifosfolípido ha mejorado considerablemente con la

introducción de terapéutica antitrombótica y/o inmunoreguladora^{4, 25, 31}. No obstante permanece el interrogante acerca de si los APAs son los responsables de la enfermedad reproductiva o si constituyen marcadores de enfermedad, involucrados en forma primaria o secundaria en la enfermedad endotelial, ligada al mecanismo fisiopatológico intermedio que lleva a las complicaciones gestacionales. Sobre la base del conocimiento que hoy se tiene en SAP (potencial trombofílico de los APAs²⁴, el hallazgo de trombosis vasculares e infartos placentarios en la anatomía patológica de las pérdidas embrio-fetales³² y el beneficio que la terapia antitrombótica produce en subsiguientes embarazos^{25, 27}, se abrió un interesante campo de investigación: pérdidas embriofetales asociadas a desórdenes trombofílicos. En los últimos años, se han publicado estudios que demuestran una alta prevalencia de alteraciones de la hemostasia de tipo trombofílico, congénitas o adquiridas, en mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales espontáneas inexplicables y otras complicaciones gestacionales^{8, 33}. Una disminución de la función del sistema fibrinolítico (hipofibrinólisis) ha sido el defecto de hemostasia encontrado en mayor prevalencia en mujeres con antecedente de aborto espontáneo temprano recurrente inexplicable^{5, 8}. Gris JC y col. informaron en sucesivos trabajos^{5, 7, 8} una prevalencia de hipofibrinólisis del 63-47% en mujeres con antecedente de 3 o más abortos espontáneos tempranos inexplicables, especulando que un daño en la capacidad fibrinolítica afecte el proceso de invasión trofoblástica. Patrassi GM y col.⁶ estudiaron el perfil fibrinolítico y la prevalencia de ACAs en 64 mujeres con historia de 2 o más abortos espontá-

neos tempranos inexplicables, detectando hipofibrinólisis en el 67.2% y ACAs positivos en 48.4% de las mujeres. El perfil fibrinolítico fue semejante en el grupo de mujeres ACAs positivo y ACAs negativo. Los autores concluyen que la hipofibrinólisis es la característica más típica en mujeres con historia de aborto recurrente temprano inexplicable, presentándose en mayor frecuencia que los ACAs. Por otro lado, los APAs han sido considerados como factores adversos para la implantación embrionaria. Se ha encontrado una alta prevalencia de APA seropositividad en mujeres con antecedente de fallas reiteradas en la implantación embrionaria en TRA. Kutteh W³⁴, analiza un total de 3343 mujeres sometidas a TRA, y halla una APA seropositividad del 24%. Los mecanismos fisiopatogénicos postulados para explicar esta asociación son: interferencia con la función que cumplen los fosfolípidos como moléculas de adhesión durante la implantación, inhibición de la formación del sincicio trofoblasto o daño indirecto por trombosis.

Hasta el momento, no se había investigado el perfil fibrinolítico en mujeres con antecedentes de infertilidad primaria que presentan falla reiterada en la implantación embrionaria en TRA. En nuestro estudio encontramos una alta prevalencia de hipofibrinólisis en los 3 grupos estudiados. El perfil fibrinolítico fue semejante en ellos, a pesar de que fue más frecuente un ECLT basal prolongado en las mujeres con antecedente de infertilidad primaria (Grupo 2). La hipofibrinólisis se presentó como defecto aislado en alrededor del 50% de los casos y en el resto combinada con LAC+, ACA+, APCR anormal, en orden de frecuencia. El perfil fibrinolítico en mujeres con APAs+ y APAs- fue semejante, aunque el PAI-1i pre aumentado fue más frecuente en grupo APAs-.

En conclusión, la alta prevalencia de hipofibrinólisis encontrada tanto en mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales espontáneas tempranas recurrentes como en mujeres con antecedente de falla en la implantación embrionaria en TRA, nos lleva a postular que la hipofibrinólisis sería un marcador de fallas reproductivas tempranas.

Bibliografía

- Molo MW, Kelly M, Balos R. Incidence of fetal loss in infertility patients after detection of fetal heart activity with early transvaginal ultrasound. *J Reprod Med* 1993; 10: 804-6.
- Coulam CB: Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 23-7.
- Kutteh WH, Pasquarrette M. Recurrent pregnancy loss. *Adv Obstet Gynecol* 1995; 2: 147-77.
- Coulam CB, Clark D, Beer A, et al. Current Clinical Options for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. 1997 *AJRI* 38: 57-74.
- Gris JC, Schved JF, Neveu S, Mares P, Aguilar-Martínez P, Dupaigne D. Impaired fibrinolytic capacity and early, recurrent spontaneous abortion. *BMJ* 1990; 300: 1500.
- Patrassi GM, Sartori MT, Ruffatti A, et al. Fibrinolytic pattern in recurrent spontaneous abortions. No relationship between hypofibrinolysis and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol* 1994; 47: 266-72.
- Gris JC, Neveu S, Mares P, Biron C, Heon B, Schved JF. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 606-15.
- Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Prospective evaluation of the prevalence of abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. (NOHA Study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 1096-103.
- Yetman and Kutteh. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 66: 540-6.
- Triplett DA, Harris AN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *AMJ Reprod Immunol* 1989; 21: 123-31.
- Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, et al. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-controlled study. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063-6.
- Schved JF, Gris JC, Neveu S, Dupaigne D, Mares P. Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1989; 52: 335-6.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Addetta M, Cappucci J, Vecchione N, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 822-4.
- Estelles A, Gilabert J, España F, Aznar J, Galbis M. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 138.
- Atiomo W, Bates S, Condon J, Shaw S, Wewst J, Prentice A. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility Sterility* 1998; 69: 236-41.
- Gilabert J, Estellés A, España F et al. Modificaciones de la hemostasia en obstetricia. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1995; 8: 102-12.
- Beers WH. Follicular plasminogen and plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicle wall. *Cell* 1975; 6: 379-86.
- Ny T, Peng R, et al. Hormonal regulation of the fibrinolytic components in the ovary. *Throm Res* 1993; 71: 1-45.
- Simon C. Molecular mechanism of implantation and assessment of uterine receptivity. Annual postgraduate program. Immunology Reproductive Medicine. San Francisco, California 1998; 89-103.
- Deaumont JL: Syndrome hemorrhagique acquis du a un anticoagulant. *Circulant Sang* 1954, 25: 1-25.
- Lockshin MD. Antiphospholipid antibody. *JAMA* 1997; 277: 1549-51.
- Rand JH et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-60.
- Silver RM et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 372-7.
- Said PB, Martinuzzo M, Carreras LO. Fisiopatología del síndrome antifosfolipídico. *Sangre* 1993; 38: 131-8.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253-7.
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1-6.
- Silver RK, MacGregar SN, Small JS, et al. Comparative

- trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin-antibody positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1411-7.
28. Hasegawa I, Takakiwa K, Goto S, et al. Effectiveness of prednisone/aspirin therapy for recurrent aborters with antiphospholipid antibody. *Hum Reprod* 1992; 7: 203-7.
 29. Christiansen OB, Mathiesen O, Grunnet N. Intravenous immunoglobulin treatment of women with multiple miscarriages. *Hum Reprod* 1992; 7: 718-22.
 30. The German RSA/IVIg Group. Intravenous immunoglobulin in prevent of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 1072-7.
 31. Coulman CB, Stephenson M, Stern JJ, et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 352-9.
 32. Magid M, Kaplan C, Sammaritano L, Placental pathology in systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 226-34.
 33. Preston FE, Rosendaal FR, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. EPCOT Study. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
 34. Kutteh W. Autoimmune testing in reproductive failure. *Immunology in Reproductive Medicine. Sixteenth World Congress on Fertility and Sterility, San Francisco, CA 1998; 133-73.*

...It is imperative in science to doubt; it is absolutely necessary, for progress in science, to have uncertainty as a fundamental part of your inner nature. To make progress in understanding, we must remain modest and allow that we do not know. Nothing is certain or proved beyond all doubt. You investigate for curiosity, because it is unknown, not because you know the answer. And as you develop more information in the sciences, it is not that you are finding out the truth, but that you are finding out that this or that is more or less likely.

...Dudar es imperativo en ciencia; para progresar en ciencia, es absolutamente necesario mantener la incertidumbre como parte fundamental de nuestra íntima naturaleza. Para progresar en el conocimiento, debemos ser modestos y reconocer que no sabemos. Nada es cierto o confirmado fuera de toda duda. Se investiga por curiosidad, para buscar lo *desconocido* y no porque se conoce la respuesta. En las ciencias, a medida que se acumula más información, no es que se encuentre la verdad, sino que se encuentra que esto o lo otro es más o menos probable.

Richard P. Feynman (1918-1988)

The pleasure of finding things out. Cambridge MA: Perseus Books, p 248