

## TRATAMIENTO CON ENOXAPARINA ADAPTADO A LOS PROGRAMAS DE FERTILIDAD EN MUJERES CON ABORTO RECURRENTE Y TROMBOFILIA\*

ADRIANA SARTO, MARTA ROCHA, MARISA GELLER, CECILIA CAPMANY, MARCELO MARTINEZ, CARLOS QUINTANS, MONICA DONALDSON, R. SERGIO PASQUALINI

*Halitus Instituto Médico, Buenos Aires*

**Resumen** Las trombofilias adquiridas y hereditarias se asocian con pérdidas embrio-fetales recurrentes. La terapéutica antitrombótica puede reestablecer el balance hemostático y mejorar la fase temprana de la placentación y el pronóstico gestacional. Nosotros evaluamos la eficacia del tratamiento con enoxaparina adaptado a los programas de fertilidad, para prevenir las pérdidas embrio-fetales en 35 mujeres con antecedente de aborto recurrente temprano y trombofilia. Previo al diagnóstico de trombofilia ellas tuvieron un total de 105 embarazos, de los cuales 89 (85%) terminaron en aborto temprano. Luego del diagnóstico de trombofilia, los 35 embarazos subsiguientes fueron tratados con enoxaparina. En 5 casos fue necesario emplear técnicas de reproducción asistida para lograr el embarazo debido a infertilidad de pareja. Diecisiete mujeres con antecedente de al menos un aborto preclínico recibieron enoxaparina (20 mg./día/sc.) previo a la concepción, adaptado al programa de fertilidad. Al lograr el embarazo continuaron con esquema gestacional. Dieciocho mujeres con antecedente únicamente de abortos clínicos ingresaron *de novo* al esquema gestacional (enoxaparina 20 mg. cada 12 hs/sc) al obtener un test de embarazo positivo. Durante la gestación la dosis de heparina se ajustó mediante estudio de Anti Xa, manteniendo un rango entre 0.3 a 0.6 u/ml. Con tratamiento antitrombótico 30/35 (85%) de los embarazos terminaron con nacido vivo, comparado con 16/105 (15%) de los embarazos previos no tratados ( $p < 0.001$ ). Estos resultados sugieren que el tratamiento con enoxaparina adaptado a los programas de fertilidad podría ser efectivo en prevenir los abortos tempranos en mujeres con trombofilia.

**Palabras clave:** pérdida fetal recurrente, trombofilia, hipofibrinólisis, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, fertilización *in vitro*

**Abstract** *Treatment with enoxaparin adapted to the fertility program in women with early recurrent pregnancy loss and thrombophilia.* Acquired and inherited thrombophilia are associated with recurrent pregnancy loss (RPL). Antithrombotic therapy could restore hemostatic balance and improve early placentation and gestational outcome. We evaluated the efficacy of enoxaparin adapted to the fertility program for prevention of pregnancy loss in 35 women (W) with early RPL and thrombophilia. Previous to the diagnosis of thrombophilia, they had had a total of 105 gestations of which 89 (85%) ended in early pregnancy loss. After diagnosis of thrombophilia, 35 subsequent pregnancies were treated with enoxaparin. In 5 cases assisted reproductive techniques were necessary to achieve pregnancy due to couple infertility. In 17 W who had had at least one preclinical pregnancy loss, enoxaparin (20 mg/d/sc) was started previous to conception and adapted to the fertility program. All the women continued with the gestational regime. Eighteen W with only clinical pregnancy loss started enoxaparin (20 mg twice per day sc) after biochemical pregnancy diagnosis. During gestations heparin dose was adjusted with anti Xa test, maintaining a range between 0.3 at 0.6 u/ml. With antithrombotic therapy, 30/35 (85%) of the pregnancies ended in live birth versus 16/105 (15%) of the pregnancies without treatment ( $p < 0.001$ ). These results suggest that enoxaparin adapted to the fertility program can be effective in the prevention of preclinical and clinical abortion in women with thrombophilia.

**Key words:** recurrent pregnancy loss, thrombophilia, hypofibrinolysis, low molecular weight heparin, enoxaparin, *in vitro* fertilization

Las pérdidas embrio-fetales tempranas (menos de 12 semanas de gestación) se clasifican en dos tipos según

el momento en que ocurren: 1) el aborto clínico, definido como la detención de la gestación cuando ya se ha evidenciado ecográficamente la presencia de saco embriionario (5 a 6 semana de amenorrea), y 2) el aborto preclínico o pérdida gestacional precoz, que se define con la presencia de un test de embarazo positivo (Subunidad  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana:  $\beta$ HCG), sin visualización del saco gestacional por ecografía en ningún momento<sup>1</sup>. La tasa de aborto espontáneo, tanto en embarazos logrados naturalmente, como en los lo-

Recibido: 25-X-2000

Aceptado: 4-VI-2001

\* Parcialmente presentado en el XVI World Congress of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Washington DC septiembre 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

grados por técnicas de reproducción asistida (TRA) es semejante, siendo del 6-9% para los abortos clínicos y de 19-22% para los preclínicos<sup>2,3</sup> con una tasa media global de 15%<sup>4</sup>.

Las pérdidas gestacionales precoces muchas veces son subdiagnosticadas en mujeres que logran el embarazo en forma natural, ya que se trata de embarazos que se detienen muy precozmente tras haberse iniciado el proceso de implantación embrionaria, antes de producirse el retraso menstrual y pasan habitualmente desapercibidas en la práctica médica rutinaria. Se sabe que un porcentaje significativo de parejas diagnosticadas como esterilidad sin causa aparente (ESCA), en realidad logran embarazos, pero presentan abortos preclínicos<sup>5</sup>. En embarazos logrados por TRA, las determinaciones tempranas y secuenciales de  $\beta$ HCG luego de la transferencia embrionaria, hace que las pérdidas gestacionales precoces se detecten en forma más frecuente; aunque cabe considerar que la baja sensibilidad que poseen los ensayos utilizados en la cuantificación de la  $\beta$ HCG, puede ocasionar hoy en día, que algunas mujeres que realizan TRA y no logran embarazo, en realidad sí logran implantación embrionaria, pero experimenten pérdidas gestacionales precoces<sup>1</sup>.

El aborto espontáneo temprano recurrente, definido como dos o más pérdidas embrio-fetales consecutivas, afecta del 2 al 3% de las mujeres en edad fértil<sup>6</sup>. En su etiología se incluyen clásicamente factores genéticos, anatómicos, microbiológicos, endocrinos, metabólicos e inmunológicos. No obstante, en el 50% de los casos no se identifica un factor causal<sup>7</sup>. El riesgo de recurrencia se incrementa con el número de abortos previos; cuando se ha tenido dos abortos, el riesgo de tener otro es del 30% y si se han tenido tres el riesgo es superior al 35%<sup>8</sup>. Las etiologías antes mencionadas se consideran en general como causas de aborto clínico, mientras que las pérdidas gestacionales precoces, si bien pueden deberse a los mismos factores, la mayoría de las veces permanecen inexplicables. Un trabajo reciente<sup>3</sup>, que evalúa la contribución de la calidad embrionaria en la tasa de aborto preclínico y clínico de embarazos logrados por fertilización *in vitro*, concluye que la mayoría de las pér-

didias gestacionales precoces reflejan en la mayoría de los casos anomalías de la receptividad uterina y no de la calidad embrionaria.

En los últimos 4 años, las alteraciones de la hemostasia han cobrado gran relevancia en la etiología de los abortos recurrentes inexplicables. El éxito de un embarazo depende en gran medida de una apropiada invasión trofoblástica y de un adecuado desarrollo de la circulación placentaria. Las alteraciones de la hemostasia de carácter trombofílico pueden afectar la invasión trofoblástica y la vasculatura placentaria y resultar en pérdidas embrio-fetales espontáneas<sup>9</sup>.

Las trombofilias son un grupo de desórdenes de la coagulación de la sangre, hereditarios o adquiridos, que resultan en un riesgo incrementado para el desarrollo de trombosis<sup>10</sup>. En los últimos años se ha reportado que estos desórdenes no sólo se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica en el embarazo y el puerperio, sino que también se asocian con un mayor riesgo de patología vascular placentaria, resultando en un pobre pronóstico gestacional<sup>9</sup>.

Entre los primeros marcadores trombofílicos descriptos asociados a pérdidas embrio-fetales espontáneas, se destacan los anticuerpos antifosfolípidicos<sup>10-12</sup>. El pronóstico gestacional de las mujeres portadoras de síndrome antifosfolípido ha mejorado considerablemente con la introducción de terapéutica antitrombótica<sup>13-14</sup>.

Recientemente se ha demostrado vinculación entre las pérdidas embrio-fetales recurrentes y otros marcadores trombofílicos adquiridos y/o hereditarios entre los que se describen: 1) deficiencia de antitrombina III, 2) deficiencia de proteína C, 3) deficiencia de proteína S, 4) disfibrinogenemia<sup>15, 16</sup>, 5) resistencia a la proteína C activada (APCR), 6) mutación del gen del factor V G1691A (factor V Leiden)<sup>17-19</sup>, 7) hiperhomocisteinemia, 8) mutación del gen de la enzima metil tetrahidrofolato reductasa C677T (MTHFR C677T)<sup>20, 21</sup>, 9) mutación del gen de la protrombina G20210A (PG20210A)<sup>22</sup>, 10) deficiencia de factor XII<sup>23, 24</sup>, 11) daño en la capacidad fibrinolítica (hipofibrinólisis)<sup>24-27</sup>.

En mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas recurrentes inexplicables, el defecto

#### Abreviaturas:

ACA: anticuerpos anticardiolipinas  
 APAs: Anticuerpos antifosfolípidicos  
 APCR: resistencia a la proteína C activada  
 ECLT: tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas  
 ECLT Ratio: ECLT post isquemia/pre isquemia  
 FV G1691A: mutación del gen del factor V (FV Leiden)  
 HBPM: heparina de bajo peso molecular  
 HOC: hiperestimulación ovárica controlada  
 ICSI: *intracytoplasmatic sperm injection*  
 IIU: Inseminación intrauterina

LAC: anticoagulante lúpico  
 M: mujeres  
 MTHFR C677T: mutación del gen de la enzima metil tetrahidro folato reductasa variante termolábil  
 PAI-1i: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 inmunológico  
 PAI-1b: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 biológico  
 P G20210A: mutación del gen de la protrombina  
 RCIV: retardo de crecimiento intrauterino  
 TRA: técnicas de reproducción asistida  
 t-PAi: activador tisular del plasminógeno inmunológico  
 t-PAb: activador tisular del plasminógeno biológico  
 t-PA Ratio: t-PA post isquemia/pre isquemia

de la hemostasia encontrado en mayor prevalencia es la hipofibrinólisis, relacionada con niveles anormales de los activadores y los inhibidores de este sistema<sup>24-27</sup>.

El pronóstico gestacional en mujeres con marcadores trombofílicos y antecedentes de pérdidas embrio-fetales recurrentes es pobre. Sin intervención terapéutica, menos del 20% de los embarazos resultan en nacidos vivos, siendo similar a lo observado en el síndrome antifosfolípido<sup>28</sup>. Se ha sugerido que en mujeres con marcadores trombofílicos, la terapia antitrombótica, al reducir la formación de trombina, puede reestablecer el balance hemostático y mejorar la fase temprana de la placentación y el pronóstico gestacional<sup>28</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la evolución gestacional en mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas (clínicas y/o preclínicas) recurrentes asociadas a marcadores trombofílicos bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM). La particularidad de nuestro trabajo radica en el momento de inicio del tratamiento antitrombótico, ya que tuvimos en cuenta para definir el momento del comienzo de la terapéutica con enoxaparina, si la paciente había presentado en gestas previas abortos clínicos y/o preclínicos. Además, por ser nuestro Instituto un centro de Reproducción Asistida, es habitual que al antecedente de aborto recurrente, se agregue en algunas parejas un problema de subfertilidad que requiera TRA para el logro de embarazo. Esto nos llevó a diseñar esquemas terapéuticos antitrombóticos adaptados a los programas de fertilidad, según las necesidades de la pareja.

## Materiales y métodos

Este estudio se realizó entre mayo de 1998 y mayo de 2000 en el Departamento de la Hematología de la Reproducción del Instituto Médico Halitus. Previo a su inicio fue aprobado por la dirección de nuestra Institución y el Comité de Ética.

### Pacientes

Se incluyeron en este estudio 35 mujeres (M) con antecedentes de 2 o más pérdidas embrio-fetales espontáneas consecutivas tempranas (menos de 12 semanas) que presentaban uno o más marcadores trombofílicos. Ellas tuvieron un total de 89 abortos (rango: 2-5, mediana: 3) de los cuales 72 (81%) habían sido abortos clínicos y 17 (19%) abortos preclínicos. En 5 M las pérdidas embrio-fetales recurrentes fueron de embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida por método de ICSI (del inglés intracytoplasmic sperm injection). Veinte M (57%) tenían antecedentes de abortos primarios y 15 M (43%) tenían nacidos vivos en gestas previas (catorce M tenían un nacido vivo en gesta 1 y una mujer dos nacidos vivos en gestas 1 y 2). El rango de edad fue de 22 a 44 años con una mediana de 33. El tiempo transcurrido desde el primer aborto hasta el diagnóstico de marcadores trombofílicos tuvo un rango de 18-84 meses con una mediana de 48. Se descartaron otras posibles causas de aborto recurrente (factores uterinos, hormonales, infecciosos, genéticos y metabólicos). No

tenían antecedentes de diabetes, enfermedades del colágeno, ni enfermedad tromboembólica. Ocho mujeres eran fumadoras (menos de 10 cigarrillos/día: 3 M y más de 10 cigarrillos/día 5 M). Una paciente tenía antecedentes familiares de trombosis venosa profunda.

### Marcadores trombofílicos

Se realizaron los siguientes estudios de hemostasia:

1. *Evaluación del perfil fibrinolítico pre y post isquemia*: Se utilizó el test de oclusión venosa para la evaluación del perfil fibrinolítico pre y post isquemia: a) tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas (ECLT, del inglés euglobulin clot lysis time) preisquemia y post isquemia (ECLT pre isquemia, valor normal: 90-240 minutos y ECLT Relación post/pre, valor normal <0.70), b) inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 biológico por técnica de sustrato cromogénico (PAI-1b, valor normal: 9-28 U/ml.), c) inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 inmunológico por técnica de ELISA (PAI-1i, valor normal: 4-43 ng/ml.), d) activador tisular del plasminógeno biológico por técnica de sustrato cromogénico (t-Pab, valor normal: 0.2-1.4 U/ml.), e) activador tisular del plasminógeno inmunológico por técnica de ELISA (t-PAi, valor normal 1-12 ng/ml.), f) t-PA: Relación (post/pre, valor normal > 1.40)

2. *Otros estudios de hemostasia*: a) 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, b) anticardiolipinas (ACA) IgG e IgM por técnica de ELISA (valor normal < 20 PL u/ml.), c) factor XII por método en una etapa, utilizando cefalina-kaolin y plasma deficiente en factor XII (valor normal: 50-150%), d) resistencia a la proteína C activada por el método de Dahlback modificado (APCR, valor normal > 2), e) fibrinógeno por método de Clauss (valor normal: 200-400 mg%), f) homocisteína plasmática por método de enzima inmuno análisis (valor normal: < 12 umol/L), g) proteína C biológica por método de coagulación (valor normal: 60-120%), h) proteína S biológica por método de coagulación (valor normal: 60-120%), i) antitrombina III por método de sustrato cromogénico (valor normal: 80- 120%). En las pacientes que presentaron APCR anormal se realizó investigación de la mutación del factor V Leiden por PCR. En las pacientes que presentaron hiperhomocisteinemia se investigó la mutación de la enzima MTHFRC677T.

Se consideraron marcadores trombofílicos los siguientes parámetros:

- Hipofibrinólisis (al menos un parámetro alterado):
  - ECLT preisquemia > 240 minutos : ECLT preisquemia prolongado.
  - ECLT Relación (post/pre) >0.70: Respuesta inadecuada del ECLT post oclusión venosa.
  - PAI 1b pre-isquemia > 28 U/ml: PAI 1b preisquemia aumentado.
  - PAI 1i. pre-isquemia > 43 ng/ml: PAI 1i preisquemia aumentado.
  - t-PA Relación (post/pre) < 1.40: Insuficiente liberación de t-PA post oclusión venosa.
- Positividad de las pruebas para anticoagulante lúpico.
- Anticardiolipinas IgG y/o IgM > 20 UL: ACAs positivas.
- FXII < 50% (en ausencia de Inhibidor de Interferencia): Deficiencia de FXII.
- APCR(v) < 2.0: APCR anormal.
- Proteína C < 60%: deficiencia de proteína C.
- Proteína S < 60%: Deficiencia de proteína S
- ATIII < 80%: deficiencia de ATIII
- Factor V Leiden homocigota o heterocigota.
- MTHFRC677T homocigota o heterocigota.

TABLA 1.– Marcadores trombofílicos de las 35 mujeres (M) con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas recurrentes.

	n		n
DEFECTOS AISLADOS	17	DEFECTOS COMBINADOS	18
Hipofibrinólisis	12	Hipofibrinólisis + APAs	14
APAs	4	Hipofibrinólisis + APAs + FVLeiden heterocigota	1
FV Leiden heterocigota	1	Hipofibrinólisis + hiperhomocisteinemia + MTHFR <sup>C677T</sup> homocigota	2
		Hipofibrinólisis + APAs + Deficiencia de Proteína S	1

APAs: anticuerpos antifosfolípidicos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM).

De las 35 mujeres incluidas en este protocolo terapéutico, 17 presentaban un solo marcador trombofílico y 18 presentaban defectos combinados. La hipofibrinólisis, ya sea aislada o combinada con otros marcadores trombofílicos, fue el defecto más prevalente en este grupo. En la tabla 1 se describe el perfil trombofílico de las 35 pacientes.

*Esquemas terapéuticos*

Luego del diagnóstico de marcadores trombofílicos, todos los embarazos subsiguientes fueron tratados con HBPM (enoxaparina), según los siguientes esquemas: 1) preconcepcional, 2) gestacional.

1. Esquema preconcepcional: El inicio de enoxaparina se realizó en el ciclo de búsqueda de embarazo adaptado al programa de fertilidad.

- En ciclo natural (por relaciones sexuales) y en inseminación intrauterina (IIU), se inició enoxaparina a dosis de 20 mg/día/sc. desde el día de la ovulación hasta la determinación de la bHCG. Al lograr el embarazo, estas mujeres pasaron a esquema gestacional.
- En fertilización in vitro (ICSI), se inició enoxaparina a dosis de 20 mg/día/sc. desde el día 3 del ciclo de hiperestimulación ovárica controlada (HOC), suspendiendo la enoxaparina 48 horas antes de la aspiración folicular y reiniciando 24 horas después, manteniendo la dosis hasta la determinación de la bHCG. Al lograr el embarazo, estas mujeres pasaron a esquema gestacional.

2. Esquema gestacional: con diagnóstico de embarazo bioquímico (bHCG+) se indicó enoxaparina 20 mg/cada 12 horas/sc.

*Criterio utilizado para incluir a las pacientes en los distintos esquemas*

1. Esquema preconcepcional: se incluyeron las pacientes con antecedente de al menos una pérdida gestacional preclínica. Diecisiete mujeres realizaron este esquema adaptado al programa de fertilidad más conveniente según los antecedentes de la pareja (10 M realizaron ciclo natural, 2 M IIU y 5 M fertilización in vitro por técnica de ICSI).
2. Esquema gestacional: Ingresaron de novo a este esquema 18 pacientes que tenían antecedente únicamente de abortos clínicos y 17 pacientes que habían realizado esquema preconcepcional por antecedente de al menos un aborto preclínico.

*Control del tratamiento*

En todos los casos se realizó recuento de plaquetas entre el cuarto y el séptimo día del inicio de enoxaparina. Durante el esquema gestacional se realizó control de recuento de

plaquetas, tiempo de protrombina, APTT, fibrinógeno y Anti Xa (heparinemia) cada cuatro semanas. Se realizó ajuste de dosis de enoxaparina para mantener una actividad Anti Xa entre 0.3-0.6 u/ml.

*Suspensión del tratamiento*

Fue establecido en la semana 35-36 de gestación. Modificaciones a estas pautas fueron tenidas en cuenta según el perfil trombofílico de la paciente, alteraciones de perfusión diagnosticadas por eco doppler obstétrico, retardo de crecimiento intrauterino del embarazo en curso y la presencia de embarazo múltiple.

*Tratamiento adicional*

Todas las mujeres recibieron en forma preconcepcional y gestacional ácido fólico 5 mg/día. Las 2 pacientes con hiperhomocisteinemia y MTHFR C677T homocigota que presentaban además hipofibrinólisis con ausencia de respuesta fibrinolítica a la isquemia en el ECLT, recibieron en forma preconcepcional 10 mg de ácido fólico durante 4 semanas, al cabo de las cuales se repitieron los estudios de homocisteína plasmática y ECLT pre y post isquemia. Las dos pacientes descendieron los niveles de homocisteína a valores normales y la respuesta fibrinolítica mejoró pero no se normalizó. Sólo las pacientes que tenían anticuerpos antifosfolípidicos positivos recibieron ácido acetil salicílico (AAS) 100 mg/día preconcepcional y gestacional. Todas las pacientes recibieron durante la gestación aporte de calcio 500 mg/día y se las instruyó para el complemento dietario.

*Análisis estadístico:* La comparación de las variables categóricas se evaluaron mediante tablas de contingencia utilizando el test de  $\chi^2$ . La significancia de las variables numéricas se evaluó con el test no paramétrico de Mann-Whitney. Para todas las pruebas estadísticas se tomó como nivel de significancia un  $\alpha \leq 0.05$ .

**Resultados**

Las 35 mujeres cursaron 35 embarazos posteriores al diagnóstico de trombofilia bajo tratamiento con enoxaparina; de ellas, 4/35 (11.4%) teminaron en aborto temprano, comparado con 89/105 (85%) de los embarazos previos no tratados ( $p < 0.001$ ). Una mujer tratada con enoxaparina presentó una muerte fetal intrauterina en semana 20 de gestación debido a una patología genética (displasia ósea tanatófórica).

TABLA 2.- Evolución gestacional de las 35 mujeres antes y después del diagnóstico de marcadores trombofílicos (sin /con enoxaparina).

	sin enoxaparina	con enoxaparina	p
Tasa de abortos tempranos.	89/105 (85%)	4/35 (11%)	< 0.001
Pérdidas fetales de 2 <sup>do</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre	criterio de exclusión	1 (2.9%) *	
Tasa de nacidos vivos.	16/105 (15%)	32/35 (91%)	<0.001
		2 gemelares	
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	Mediana: 38.5 Rango: 34-40	Mediana: 38 Rango 32-41	ns
Peso al nacimiento (gramos).	Mediana: 2895 Rango: 1493-3800	Mediana: 3100 Rango: 2150-3917	ns
Tasa de RCIU	8/16 (50%)	1/32 (3%)	<0.001

\* Displasia ósea tanatófica; RCIU: retardo de crecimiento intrauterino.

Treinta de los 35 embarazos tratados (86%) finalizaron con nacido vivo, comparado con sólo 16/105 (15%) de los embarazos previos no tratados ( $p < 0.001$ ). De los 32 nacidos vivos (2 embarazos gemelares) de los embarazos con terapia antitrombótica, sólo uno presentó retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), comparado con 8/16 (50%) de los niños nacidos de los embarazos previos no tratados ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas en la edad gestacional al nacimiento entre los embarazos tratados con enoxaparina y los previos no tratados; y si bien hubo una tendencia a mayor peso gestacional en los niños de los embarazos tratados, ésta no fue estadísticamente significativa (Tabla 2).

*Efectos adversos relacionados al tratamiento:* Ninguna paciente presentó trombocitopenia relacionada a heparina. Una paciente presentó leve sangrado hemorroidal durante el tercer trimestre que no requirió suspensión del tratamiento. Ninguna mujer presentó eventos clínicos tromboembólicos durante el embarazo y puerperio ni manifestaciones clínicas de osteoporosis. Todas las pacientes realizaron una densitometría ósea a los 3 meses post parto. Tres (8.5%) pacientes presentaron osteopenia definida como  $DS < 1.5$ .

## Discusión

Hemos evaluado la efectividad de la terapia antitrombótica con HBPM en mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas (preclínicas y/o clínicas) recurrentes asociadas a marcadores trombofílicos. El tratamiento antitrombótico demostró previamente ser eficaz en mujeres con síndrome antifosfolipídico. Dos estudios prospectivos randomizados muestran que la combinación de heparina no fraccionada y bajas dosis de aspirina, es más efectiva que la aspirina sola en la prevención de las pérdidas fetales. Kutteh y col.<sup>14</sup> informan

una tasa de nacidos vivos del 80% (20/25) en las mujeres tratadas con aspirina y heparina subcutánea versus 44% (11/24) en las mujeres tratadas con aspirina sola ( $p < 0.05$ ). Rai y col.<sup>13</sup>, reportan una tasa de nacidos vivos en las mujeres tratadas con aspirina y heparina del 71% (32/45) comparada con 42% (19/45) en las tratadas solamente con aspirina ( $p < 0.01$ ).

El tratamiento anticoagulante con heparinas no fraccionadas se ha asociado con algunos efectos adversos como la osteoporosis<sup>29</sup> y la trombocitopenia<sup>30</sup>.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) presenta ciertas ventajas tales como un mayor efecto antitrombótico, una menor incidencia de sangrado a igual efecto terapéutico, una vida media más larga, una mejor biodisponibilidad<sup>31, 32</sup>, una menor incidencia de osteoporosis<sup>33</sup> y de trombocitopenia<sup>34</sup>. Si bien la hemorragia es una complicación potencial de la terapéutica anticoagulante, el uso de HBPM durante el embarazo se asocia con una muy baja incidencia de manifestaciones hemorrágicas en la madre<sup>35</sup>. Además, la HBPM no atraviesa la placenta y no se asocia con hemorragia en el feto<sup>36</sup>.

Hasta la fecha son muy pocos los estudios que evalúan el uso de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con antecedentes de pérdidas embrio-fetales asociadas a marcadores trombofílicos. Gris y col.<sup>37</sup> realizaron tratamiento con enoxaparina 20 mg/día en mujeres con aborto recurrente primario e hipofibrinólisis obteniendo un embarazo exitoso con nacido vivo en 13/16 (81%) pacientes. Brenner y col.<sup>38</sup> utilizaron enoxaparina en 50 mujeres con antecedentes de pérdidas fetales con marcadores trombofílicos. Luego del diagnóstico de trombofilia, 61 embarazos fueron tratados con enoxaparina a lo largo de la gestación. La dosis utilizada fue de 40 mg/día en mujeres con defecto trombofílico aislado y de 80 mg/día en las que tenían defectos combinados. Resultaron en nacido vivo 46/61 (75%) de las

gestaciones tratadas comparado con 38/193 (20%) de las gestaciones previas no tratadas ( $p < 0.00001$ ). La dosis de enoxaparina de 40 mg/día resultó en una tasa de nacidos vivos del 69% y la dosis de 80 mg/día en una tasa del 83% ( $p = 0.37$ ).

Para diseñar nuestra investigación clínica, nosotros rescatamos de la experiencia publicada los siguientes conocimientos: 1) La hipofibrinólisis es un marcador frecuente en mujeres con antecedente de aborto temprano recurrente inexplicable<sup>24-26</sup>, dato confirmado en la experiencia de nuestro grupo<sup>27</sup>. 2) Los marcadores de trombofilia adquirida y hereditaria estarían implicados en la etiología de los abortos recurrentes<sup>15-22</sup>. 3) El tratamiento con enoxaparina iniciado en forma preconcepcional mostró ser eficaz en la prevención de los abortos en mujeres con hipofibrinólisis<sup>37</sup>. 4) El tratamiento con enoxaparina durante la gestación mejoró en forma significativa el pronóstico gestacional en mujeres con trombofilia adquirida y/o hereditaria<sup>38</sup>. Nuestro trabajo, sin embargo, tiene aspectos originales, basados en que diseñamos los esquemas terapéuticos teniendo en cuenta 2 características fundamentales de los antecedentes de nuestras pacientes: 1) ellas tenían antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas, manifestadas como abortos preclínicos y/o clínicos, 2) en algunas parejas al antecedente de aborto recurrente se agregaba un problema de subfertilidad que requería de TRA para el logro de embarazo. Teniendo en cuenta estos aspectos, indicamos enoxaparina de manera preconcepcional en las pacientes con antecedente de al menos un aborto preclínico, adaptando el esquema terapéutico al programa de fertilidad. A diferencia del esquema preconcepcional utilizado por Gris y col.<sup>37</sup> en pacientes con hipofibrinólisis, que mantuvieron la enoxaparina a dosis de 20 mg/día en forma continua hasta el logro de embarazo por un plazo máximo de 6 meses, nosotros iniciamos la enoxaparina preconcepcional, adaptada al programa de fertilidad, sobre el día de ovulación, el día de IUU o el día 3 de HOC, según se tratara de búsqueda por relaciones sexuales, IUU o TRA. El trabajo coordinado con el Departamento de Fertilidad, al optimizar los ciclos de búsqueda de embarazo, nos permitió evitar una exposición tan prolongada a la HBPM. En los casos de las mujeres con historia de abortos clínicos únicamente, el tratamiento con enoxaparina comenzó a partir de la confirmación de embarazo con la determinación de  $\beta$ HCG positiva.

A diferencia de otros investigadores que utilizaron enoxaparina en dosis fijas<sup>37,38</sup>, nosotros realizamos ajuste de dosis en el curso de la gestación mediante la determinación de Anti Xa (heparinemia). Actualmente hay estudios que demuestran cambios significativos en la farmacocinética de la HBPM durante el embarazo con respecto a su uso en mujeres no embarazadas<sup>39</sup>. De

hecho, en nuestro estudio, observamos modificaciones en el requerimiento de dosis de enoxaparina a lo largo de la gestación, para mantener un nivel de Anti Xa entre 0.3 a 0.6 u/ml. La dosis promedio de enoxaparina requerida fue de 60, 80 y 100 mg/día durante el 1<sup>er</sup>, 2<sup>do</sup>, y 3<sup>er</sup> trimestre de gestación, respectivamente.

En este estudio hemos comprobado que el tratamiento con enoxaparina durante la gestación, en mujeres con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas recurrentes, tanto clínicas como preclínicas, asociadas a marcadores trombofílicos, mejora en forma significativa la evolución gestacional con logro de embarazo a término con nacido vivo en más del 85% de los casos. Además, encontramos una disminución significativa en la incidencia de RCIU en niños nacidos de los embarazos tratados con enoxaparina comparado con los nacidos de los embarazos previos no tratados. Por otro lado observamos que los eventuales efectos adversos relacionados al uso de heparina (trombocitopenia, hemorragias u osteoporosis), fueron muy poco frecuentes, resultando la enoxaparina una terapéutica segura.

## Bibliografía

1. Landeiros J, Zuzuarregui JL, Simón C. Pérdida gestacional precoz. Cuadernos de Medicina Reproductiva 1997; 3: 91-101.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
3. Coulam CB, Chapman C, Rinehart JS. What is a preclinical pregnancy loss?. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 184-7.
4. 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.
5. Bloch SK. Occult pregnancy as a factor in unexplained infertility. *J Reprod Med* 1978; 21: 251-3.
6. Coulam CB: Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 23-7.
7. Coulam CB, Clark D, Beer A, et al. Current Clinical Options for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *AJRI* 1997; 38: 57-74.
8. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definition and incidence. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 625-34.
9. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997; 11: 72-9.
10. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody. *JAMA* 1997; 277: 1549-51.
11. Rand JH, Wu XX, Andre HA, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-60.
12. Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 372-7.
13. 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). *Br Med J* 1997; 314: 253-7.

14. 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.
15. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and Protein S- deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75(3): 387-8.
16. Preston FE, Rosendaal FR, Walker I, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. EPCOT Study. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
17. Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97: 51-4.
18. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben Ami M. Activated protein C resistance and Factor V Leiden mutation can be associated with first as well as second trimester recurrent fetal loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43 (1): 31-5.
19. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 822-4.
20. Wouters M, Boers G, Blom H, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-5.
21. Nelen W, Blom H, Steegers E, Den Heijer M, Thomas C, Eskes T. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-24.
22. Pickering W, Holmes Z, Regan L, Cohen H. Normal prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in women with recurrent miscarriages. *Br J Haematol* 1998; 102: 250.
23. Bralke I, Pruggmayer M, Melloh P, Hinney B, Kostering H, Gunther E. Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters? *Fertil Steril* 1993; 59: 98-101.
24. 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.
25. 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.
26. Patrassi GM, Sartori MT, Ruffatti A, et al. Fibrinolytic pattern in recurrent spontaneous abortions: No relationship between hypofibrinolysis and anti-phospholipid antibodies. *Am J Hematol* 1994; 47: 266-72.
27. Sarto A, Rocha M, Martinez M, Pasqualini RS. Hypofibrinolysis and other hemostatic defects in women with antecedents of early reproductive failure. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 441-7.
28. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphism in women with fetal loss. *Blood* 1998; 92 (Suppl 1): 558 a.
29. Dahlman TC, Sjoberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin pregnancy long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1315-20.
30. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1374-6.
31. Bara L, Billaud E, Gramond G, Kher A, Samama M. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985; 39: 631-6.
32. Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand Suppl* 1998; 543: 67-72.
33. Monreal M, Lafoz E, Olive A, Vedia C, Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 171-4.
34. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
35. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy. A systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-72.
36. Forestier F, Daffos F, Rainaut M. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 62: 451-3.
37. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtieu C, Mares P, Schved JF. 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. *Thromb Haemost* 1995; 73: 362-7.
38. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-7.
39. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1113-7.

-----

El pasado existe. El porvenir existe también. Lo que no existe es el presente. El presente es un hilo tan sutil que cuando queremos fijarnos ya estamos del otro lado, ya estamos en lo porvenir, y hemos dejado atrás lo pretérito.

Azorín (José Martínez Ruiz) (1873-1967)