



Uso de Heparina de Bajo Peso Molecular en pacientes con Fallas de Implantación

TESISTA:

DR. ALEX DANIEL MAMANI CANCINO
Médico residente del 2do año de Biología de La Reproducción
Unidad de medicina reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal
Domicilio: Camino Santa Teresa 1055-129 Colonia Héroes de Padierna,
Magdalena Contreras
Telf. 56525669
Email: alexmamani@hotmail.com

TUTOR:

DR. HECTOR SALVADOR GODOY MORALES
Jefe de la Unidad de Medicina Reproductiva.
Hospital Ángeles del Pedregal.
Domicilio: Camino Santa Teresa 1055-129 Colonia Héroes de Padierna,
Magdalena Contreras
Telf. 56525669
Email: artreproduccion@gmail.com

COLABORADORES:

DR. JUAN CARLOS FALCON MARTINEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. HECTOR SALVADOR GODOY MORALES
Jefe de la Unidad de Medicina Reproductiva

DR. JUAN CARLOS FALCON MARTINEZ
Medico adscrito a la Unidad de Medicina Reproductiva

DR. FEDERICO RODRIGUEZ WEBER
Jefe de enseñanza

INDICE

RESUMEN.....	5
MARCO TEORICO.....	6
JUSTIFICACION.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	7
HIPOTESIS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	7
CONSIDERACIONES ETICAS.....	10
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	10
RESULTADOS.....	11
CONCLUSIONES.....	15
DISCUSIÓN.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	16
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	20

DEDICATORIA

Para mis padres, Nemesio e Hilda, que en vida me dieron todo su apoyo y paciencia. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio. Por haberme enseñado lo importante de la superación y estudio. Principalmente a ti mamá que hasta el último momento diste todo para que fuera el profesional que soy.

Para mis hermanos, Tito, Luzmery, Cesar y mi cuñada Felipa que me dieron su apoyo, confianza y comprensión. Son ejemplos de superación, y para mi, modelos a seguir de realización personal.

A Greter, esa persona que me dio todo su corazón y que en los momentos difíciles conté con su compañía y apoyo.

A todos ellos,

Gracias de todo corazón.

RESUMEN

Uso de Heparina de Bajo Peso Molecular en pacientes con Fallas de Implantación.

ANTECEDENTES

La implantación es un orquestamiento de múltiples eventos, el desarrollo de un trofoblasto adecuado y expresión de múltiples moléculas. Esto se realiza durante la ventana de implantación, día 20 a 24 del ciclo (LH+6 a LH+10). La falla de implantación es la ausencia de gestación después de 3 transferencias de embriones de buena calidad antes de los 36 años de edad y después de 2 transferencias después de los 36 años. Se sabe que los defectos de coagulación como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y trombofilias, son las más frecuentes; también se le ha atribuido a otras causas como alteraciones inmunológicas. Su etiopatogenia también guarda una relación estrecha con pérdidas gestacionales y resultados obstétricos adversos (Preeclampsia, RCIU, HELLP). Su manejo no está bien establecido, aunque el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM); por su mayor acción antitrombótica, su seguridad y eficacia, es la más recomendada; además se conoce su influencia en los procesos de implantación.

OBJETIVO

Principal: Valorar los resultados reproductivos y perinatales con uso de Heparina de Bajo Peso Molecular, en pacientes con antecedente de fallas de implantación

MATERIAL Y METODOS

Diseño del Estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal de cohorte en 53 pacientes con ≥ 2 ciclos de reproducción asistida fallidas. La edad promedio fue de 37.5 años. Se incluyeron ciclos frescos y de desvitrificación embrionaria. El protocolo de estimulación incluyó antagonistas de GnRH, FSHr y LHr recombinantes. El soporte de fase lútea comenzó el día de la captura ovular, hasta confirmar embarazo con B-HCG el día 12 post-transferencia y hasta la semana 12 de gestación. Se formaron dos grupos: El grupo de estudio (n=27) recibió enoxaprina 2000 UI/día SC, iniciando el día de la captura ovular o una semana antes de la transferencia en caso de ciclo por desvitrificación, y el grupo control (n=26) sin enoxaparina. Las características de las pacientes y de los ciclos se valoraron por T de student, para los resultados reproductivos se usó $Z\alpha$.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: Participo el tesista y sus tutores.

Recursos físicos: Formatos de recolección de datos, captura de base de datos, Análisis estadístico.

Recursos financieros: No requiere apoyo financiero.

TIEMPO A DESARROLLARSE

Se desarrolló de marzo 2009 a febrero del 2012 en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal.

I.- MARCO TEORICO

La implantación es un orquestamiento de múltiples eventos, el desarrollo de un trofoblasto adecuado y expresión de múltiples moléculas, que involucran la aposición, nidación e invasión del embrión. Este complejo evento se realiza durante la fase media secretora (ventana de implantación), día 20 a 24 del ciclo (LH +6 a LH+10). La falla de implantación se define como ausencia de gestación después de 3 transferencias de embriones de buena calidad antes de los 36 años de edad y después de 2 transferencias después de los 36 años.

Se sabe que los defectos de coagulación como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y trombofilias, son más frecuentes en mujeres con fallas de implantación (12, 14, 22); también se le ha atribuido a otras causas como alteraciones inmunológicas (9). Se ha estudiado ampliamente el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en este grupo de pacientes; por su mayor acción antitrombótica, su seguridad y eficacia, es la más recomendada así como la más usada durante el embarazo por tener menor riesgo de efectos secundarios (5, 8). Además de esta acción, se conoce ampliamente su influencia en los procesos de implantación, invasión del trofoblasto y expresión de múltiples moléculas (1, 2, 7).

Muchos estudios han mostrado evidencia de su efecto benéfico a través de la interacción de moléculas de adhesión, factores de crecimiento, citoquinas y enzimas como metaloproteinasas (4, 11, 15). Se realizaron estudios en los cuales han encontrado cierto beneficio con el uso de la HBPPM en pacientes con fallas de implantación en ciclos de fertilización in vitro (16, 21, 23). También su posible acción como agente antiinflamatorio esta en investigación (9).

La etiopatogenia de la falla de implantación, como trombofilias y AAF, también guarda una relación estrecha con las pérdidas gestacionales y resultados obstétricos adversos como preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), HELLP (17, 20).

Se ha visto un importante rol de las células natural killer (NK), donde una expresión anormal de antígenos de superficie de las células NK y una alteración en su citotoxicidad y producción de citocinas, es crítico en los procesos reproductivos y en el mantenimiento del embarazo, por lo que no solo se asocia con fallas de implantación y pérdidas recurrentes de la gestación, también en el inicio de la preeclampsia (6, 19).

Se ha realizado estudios en los que se ha visto beneficio significativo con el uso profiláctico de la HBPM en reducir el riesgo de pérdidas gestacionales y resultados obstétricos adversos, entre los cuales están la preeclampsia, RCIU, prematuridad en pacientes con antecedente de trombofilias (3, 9, 10, 18, 24). Incluso, investigaciones recientes han observado su beneficio en disminuir el riesgo de complicaciones severas como HELLP y desprendimiento de placenta (13).

II.- JUSTIFICACION

En los diferentes estudios clínicos no se ha encontrado un consenso en el uso de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con antecedentes de falla de implantación.

En el estudio de Urman B et al del 2009, se encontró una tendencia a mejorar los resultados reproductivos en pacientes con fallas de implantación, como es en las tasas de implantación, embarazos clínicos, embarazos en evolución y de nacidos vivos.

El presente estudio planteó la oportunidad de determinar si el uso de la heparina de bajo peso molecular mejora los resultados reproductivos en nuestra población y observar los resultados perinatales en las pacientes que lograron embarazos con el uso de la Enoxaparina.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados reproductivos y perinatales con uso de Heparina de Bajo Peso Molecular, en pacientes con antecedente de fallas de implantación?

IV.- OBJETIVOS

Principal:

1. Determinar los resultados reproductivos con el uso de Heparina de Bajo Peso Molecular, en pacientes con fallas de implantación.

Secundario:

2. Determinar los resultados perinatales en pacientes con fallas de implantación que usaron Heparina de Bajo Peso Molecular.

V.- HIPOTESIS

1. El uso de Heparina de Bajo Peso Molecular en pacientes con fallas de implantación mejora los resultados reproductivos.

VI.- MATERIAL Y METODOS

1. Lugar:

- El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal, el cual pertenece a una institución privada dentro del sistema de servicios de salud.

2. Diseño del estudio:

- Retrospectivo, descriptivo, transversal, de cohorte.

3. Grupo de estudio:

- **Criterios de inclusión:** Todas las pacientes con fallas de implantación.
- **Criterios de Exclusión:** las pacientes con información insuficiente en la base de datos y expediente clínico.

4. Tamaño de la muestra:

- No probabilístico: se incluyó todas las pacientes con diagnóstico de falla de implantación entre marzo del 2009 a febrero del 2012 en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal.

5. Variables:

I. Variables Demográficas:

a. Edad:

- Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento dado.
- Definición operacional: Se considera la que informe el paciente, en años cumplidos.
- Escalas de medición: Variable cuantitativa, escala de razón con indicadores en años. Captura en dos caracteres numéricos.

II. Variables Independientes:

a. Falla de Implantación:

- Definición conceptual: Pacientes con ≥ 2 ciclos fallidos previos de transferencia de embriones, demostrado con niveles negativos de HCG beta.
- Definición operacional: Se considera la que informa el paciente.
- Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.

III. Variables Dependientes:

a. Tasa de Implantación:

- Definición conceptual: Porcentaje de implantación a la transferencia embrionaria.
- Definición operacional: Calculada por el número de sacos gestacionales dividido por el número de embriones transferidos por 100.
- Escala de medición: Variable cuantitativa, ordinal.

b. Embarazos clínicos:

- Definición conceptual: Embarazo que se detecta frecuencia cardiaca fetal a las 6 semanas de gestación.
- Definición operacional: Se detecta frecuencia cardiaca fetal por ultrasonido a las 6 semanas de gestación.
- Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.

c. Embarazos en evolución:

- Definición conceptual: Embarazo que logra más de 20 semanas.

- Definición operacional: Producto que se encuentra vivo confirmado mediante ultrasonido.
- Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.
- d. Nacidos vivos:
 - Definición conceptual: Nacimiento de uno o más neonatos vivos.
 - Definición operacional: Se atienden productos por parto o cesárea.
 - Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.
- e. Complicaciones obstétricas:
 - Definición conceptual: Padecimiento o enfermedad que se relaciona con el embarazo actual.
 - Definición operacional: Se realiza el diagnostico de la enfermedad como preeclampsia, síndrome de HELLP, Oligohidramnios, RCIU, etc.
 - Escala de medición: Variable cualitativa, nominal.
- f. Nacimiento de término:
 - Definición conceptual: Nacimiento de uno o mas neonatos vivos, después de las 37 semanas.
 - Definición operacional: Se atienden productos por parto o cesárea.
 - Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.
- g. Nacimiento pretérmino:
 - Definición conceptual: Nacimiento de uno o más neonatos vivos, antes de las 37 semanas.
 - Definición operacional: Se atienden productos por parto o cesárea.
 - Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.
- h. Peso al nacer:
 - Definición conceptual: Peso del neonato al momento del nacimiento.
 - Definición operacional: Peso en gramos que se mide al neonato por medio de una báscula.
 - Escala de medición: Variable cuantitativa, escasa de razón con indicador en gramos.

6. Análisis de datos:

- Se realizó estadística descriptiva tipo porcentajes y frecuencia.
- Se utilizó la prueba de T de Student para las características de las pacientes y de los ciclos realizados.
- Se usó $Z\alpha$ para valor de p en los resultados reproductivos y de las complicaciones obstétricas.
- Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.
- Los cálculos se realizaron con el software SPSS, versión 18.0.

7. Descripción metodológica:

- Se busco en la base de datos las pacientes con diagnostico de falla de implantación. Se busco los expedientes en el archivo clínico, posteriormente se recabó la información en las hojas de recolección de datos.
- La estimulación ovárica controlada se realizó con gonadotropinas exógenas (FSH recombinante humana u urinaria) en el día dos del ciclo, al séptimo día de la estimulación se administro LH recombinantes, dependiendo de la respuesta a la estimulación ovárica. La dosis diana inicial se decidió con base a la edad y la concentración de FSH basal. Para prevenir la secreción endógena de la LH a partir del decimo día del ciclo se administró un antagonista de GnRH. El mismo día se realizo ajuste de la dosis de gonadotropinas de acuerdo con los resultados de ultrasonido transvaginal. Cuando se observaron, al menos, dos folículos ≥ 18 mm de diámetro se administró, como inductor de ovulación, 500 ug de HCG recombinante. Para la recuperación de los ovocitos se realizo una punción folicular guiada por ultrasonido 36 horas después de la inyección de HCG recombinante. Se realizó

FIV e ICSI para la fertilización de ovocitos. Los embriones se calificaron de acuerdo al score Dexeus, posteriormente se realiza la transferencia de embriones y los restantes se preservaron con técnica de vitrificación. Se dió soporte de fase lútea con 400 mg de progesterona micronizada cada 12 hrs iniciando el día de la captura ovular, o en caso de ciclos por desvitrificación, 4 días antes de la transferencia embrionaria.

- En el grupo de estudio, las pacientes con 2 o más ciclos fallidos de transferencia embrionaria se administró Enoxaparina, Heparina de bajo peso molecular (Clexane) 20 mg (2000 UI) subcutánea cada 24 hrs desde el día de la captura ovular o en casos de desvitrificación una semana antes de la transferencia de embriones. Y se discontinuó hasta que la prueba de HCG beta sérica saliera negativa (12 días después de la transferencia embrionaria). En caso de que la prueba de HCG beta sea positiva, se continuó el tratamiento hasta que concluyera el embarazo. El grupo control no recibió HBPM.
- El embarazo se confirmó por niveles séricos de HCG beta a los 12 días después de la transferencia embrionaria.
- Se evaluó los resultados reproductivos y perinatales.
- Esta información se analizó en el programa SPSS y se obtuvo las estadísticas correspondientes.

VII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio retrospectivo en que las pacientes ya fueron estudiadas. La información se maneja con confidencialidad. Toda la investigación se desarrollo en apego de las normas internacionales y locales de bioética y bioseguridad.

VIII.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos:

- Participó el tesista y sus tutores.

Recursos físicos:

- Formato de recolección de datos.
- Captura de base de datos.
- Análisis estadístico.

Recursos financieros:

- No requirió apoyo financiero.

IX.- RESULTADOS

Las características de las participantes y de los ciclos de reproducción asistida se muestran en la tabla 1 y 2. El promedio de edad fue de 37.5 ± 5.2 . El promedio del número de embriones transferidos y su calificación fue similar entre los grupos.

Ninguno de los participantes experimentó efectos adversos a la aplicación de la HBPM, ya sea hemorragia o equimosis. Ningún participante discontinuó el tratamiento.

La tasa de implantación fue de 20.7% y 10.3% en el grupo de estudio y en el grupo control, respectivamente ($p=0.226$). Hubo 10(37%) y 5(19.2%) embarazos clínicos en el grupo estudio y control respectivamente ($p=0.09$). Tabla 3.

Se encontró 1 embarazo ectópico y un aborto del primer trimestre en el grupo estudio con HBPM y un aborto del primer trimestre en el grupo control. Hubo un embarazo gemelar en cada grupo.

La tasa de nacidos vivos fue de 9(33.3%) y 5(19.2%) en grupo estudio y control, respectivamente ($p=0.24$); y embarazos en evolución que superaron las 20 semanas de gestación, 8 (29.6%) y 4 (15.3%) en el grupo de estudio y control respectivamente ($p=0.19$). Tabla 3.

Los recién nacidos prematuros fueron 6 (67%) en el grupo de estudio y ninguno en el grupo control ($p=0.01$); no hubo malformaciones reportadas en los niños nacidos. Tabla 4.

En el resultado final de todos los embarazos logrados se observó una mayor incidencia de complicaciones obstétricas en el grupo de estudio (6 casos, 75%) y ninguna complicación en el grupo control ($p=0.01$). Tabla 4. Se encontró en el grupo tratado con HBPM, 2 casos con HELLP, 2 con hipertensión gestacional, 1 caso con oligohidramnios y 1 parto pretérmino.

Se reportó 6 cesáreas (85.7%) y 1 parto (14.3%) en el grupo que se usó heparina de bajo peso molecular; y en el grupo control 2 cesáreas (66.7%) y 1 parto (33.3%) en el grupo control.

En la tabla 5, se muestran los resultados al comparar las pacientes tratadas con HBPM de nuestro centro con los resultados obtenidos en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Americano de Estambul, Turquía (23). No se encontró diferencia significativa en los resultados reproductivos entre ambos centros.

CUADROS Y FIGURAS

Tabla 1. Características de los pacientes.

	HBPM	CONTROL	Valor de p
No Pacientes	27	26	
Edad (años)	37.6 ± 5.4	37.3 ± 5.2	0.826
IMC (kg/m²)	22.3 ± 2.4	24.9 ± 3.2	0.005
Etiología			
Endometriosis	7(25.9)	8(30.8)	0.689
Tubario	3(11.1)	2(7.7)	0.522
Masculino	6(22.2)	7(26.9)	0.675
Uterino	4(14.8)	6(23.1)	0.459
PCOs	3(11.1)	1(3.8)	0.332
Purpura Henoch	3(11.1)		0.070
Endocrino	1(3.7)		0.317
Ninguno		3(11.5)	0.892

Tabla 2. Características de los ciclos de reproducción asistida.

	HBPM	CONTROL	Valor de p
No de Ciclos (n)	27	26	
Ciclos en fresco (%)	10(37)	16 (61.5)	0.074
Ciclos por desvitrificación (%)	17(63)	10((38.5)	0.074
Ciclos fallidos previos (mínimo y máximo)	3.7(2-8)	3.2(2-7)	0.159
No Embriones transferidos (DS)	2.2(0.6)	2.2(0.5)	0.758
Calificación embrionaria (DS)	8.2(1.2)	8.1(1.3)	0.671

Tabla 3. Resultados reproductivos.

	HBPM	CONTROL	Valor de p
IMPLANTACION (%)	12/58(20.7)	6/58(10.3)	0.226
CLINICO (%)	10/27(37.0)	5/26(19.2)	0.09
EN EVOLUCION (%)	8/27(29.6)	4/26(15.3)	0.19
NACIDOS VIVOS (%)	9/27(33.3)	5/26(19.2)	0.24

Figura 1. Resultados reproductivos.

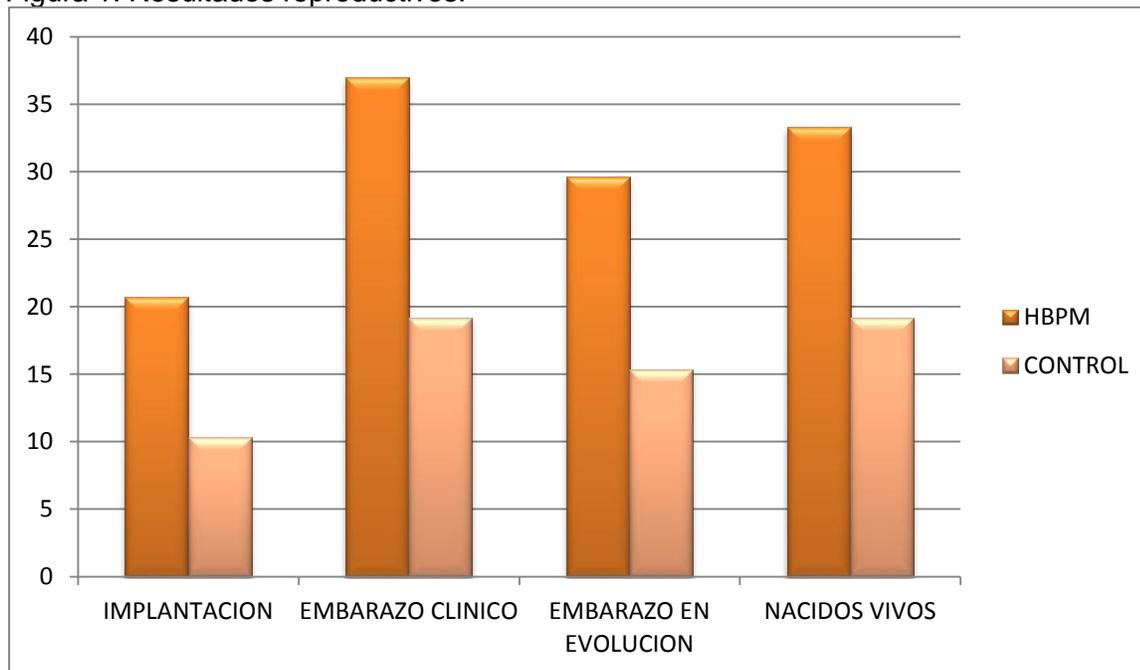


Tabla 4. Resultados perinatales.

	HBPM	CONTROL	Valor de p
PREMATUROS (%)	6/9(67)	0	0.01
COMPLICACIONES OBSTETRICAS (%)	6/8(75)	0	0.01
PESO (g)	2410 ± 693.2	2265 ± 879.9	
Min-Max (g)	1600-3480	1480-3100	

Tabla 5. Comparación con la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Americano de Estambul, Turquía.

EMBARAZO	HOSPITAL AMERICANO DE ESTAMBUL *	UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA**	Valor de p
PACIENTES (n)	75	27	
IMPLANTACION (%)	29.5	20.7	0.12
CLINICO (%)	45.4	37.0	0.45
EN EVOLUCION (%)	37.3	29.6	0.466
NACIDOS VIVOS (%)	34.7	33.3	0.894

*Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Americano de Estambul, Turquía.

**Unidad de Medicina Reproductiva, México.

X.- CONCLUSIONES

- La Heparina de Bajo Peso Molecular (Enoxaparina), además de sus beneficios como anticoagulante, puede influir de manera favorable y en muchas formas en el complejo proceso de implantación.
- El presente estudio, sugiere un potencial efecto favorable de la HBPM en los resultados en Reproducción Asistida en mujeres con fallas de implantación. Sin embargo, es necesario realizar estudios con una población mayor para corroborar nuestros resultados.
- El riesgo de complicaciones obstétricas está aumentada en pacientes con antecedentes de fallas de implantación.
- La HBPM a dosis de 2000 UI pudiera aumentar las tasas de implantación pero no disminuye el riesgo de complicaciones obstétricas.

XI.- DISCUSIÓN

Nuestra investigación se basa en la evaluación de los resultados con el uso de HBPM en pacientes con fallas repetidas en Reproducción Asistida. Nuestros resultados demuestran una tendencia a mejorar las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en evolución y nacidos vivos en reproducción asistida con el uso de HBPM. Éstos son muy similares al ser comparados con el estudio realizado por Urman et al (23) como se observa en la tabla 5, apoyando el resultado en nuestro estudio. La falta de significancia estadística podría ser por el bajo poder estadístico asociado a un tamaño de muestra pequeño, por lo que se deberá seguir la investigación en este tema.

En el presente estudio se puede observar el beneficio del uso de HBPM además del efecto anticoagulante, como se discutió anteriormente (1, 2, 7). Éste no tuvo como objetivo dar resultados definitivos, sino que fue diseñado para indagar sobre la viabilidad de la investigación sobre el tema.

Se utilizó la HBPM por su seguridad, eficacia, y el bajo riesgo de efectos secundarios durante el embarazo (5, 8), además de la menor probabilidad de presentar trombocitopenia.

En los embarazos logrados con el uso de HBPM se observaron más complicaciones obstétricas como preclampsia, HELLP y prematuridad que en los pacientes sin HBPM; aquí se observó el efecto benéfico de la HBPM en mejorar las tasas de implantación. Sin embargo, no se observó el beneficio estudiado en disminuir el riesgo de preclampsia en diferentes estudios (3). Debemos tener en cuenta que el beneficio logrado en el estudio de Conserva et al (3), fue con dosis superior de HBPM (4250 UI) que en nuestro estudio, por lo que es difícil comparar estos beneficios del uso de HBPM. Otro punto, es el fondo etiopatogénico que relaciona los problemas de falla de implantación con estas complicaciones obstétricas, como podría ser la presencia de trombofilias y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (17, 20). Así como desórdenes inmunológicos como las relacionadas con las células NK (6, 19). Lo anterior nos señala que en pacientes con fallas de implantación es importante la investigación de estos padecimientos.

Se han demostrado los diferentes mecanismos en los cuales influye la Heparina, tales como la invasión del trofoblasto y expresión de múltiples moléculas se ha demostrado (1, 2, 7). Esto incluye la presencia de E-Cadherina involucrado en la adhesión molecular así como en la diferenciación del trofoblasto y su invasión; también se ha observado un aumento en el factor de crecimiento unido a heparina (HB-EGF). La HBPM modula la invasión del trofoblasto (2,4). Por otro lado se ha demostrado que mejora la migración e invasión del trofoblasto, incrementando el factor de crecimiento insulínico (IGF) y también enzimas como metaloproteinasas (4, 11, 15).

XII.- REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Berker B, Taskin S, Kahraman K, Taskin EA, Atabekoglu C, Sönmezer M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2011(95):2499–502.
2. Chen y, Wu X, Tan J, Liu M, Liu Y, Zhang J. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril* 2012. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.002
3. Conserva V, Muggiasca M, Arrigoni L, Mantegazza V, Rossi E, Ferrazzi E. Recurrence and severity of abnormal pregnancy outcome in patients treated by low-molecular-weight heparin: a prospective pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr 3 Early Online: 1-7.
4. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Ferrazzani S, D'Alessio MC, Castellani R, Bompiani A, Caruso A. Low-molecular Weight Heparin Induces In Vitro Trophoblast Invasiveness: Role of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors. *Placenta* 2007(28): 298-304.
5. Fernández Pavón A. Características de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). *Emergencias* 2002(14):S38-S41.
6. Fukui A, Funamizu A, Yokota M, Yamada K, Nakamura R, Fukuhara R, Kimura H, Mizunuma H. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2011(90): 105– 110.
7. Ganapathy R, Whitley GJ, Cartwright JE, Dash PR, Thilaganathan B. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion. *Human Reproduction* 2007(22): 2523-2527.
8. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005 (106): 401-407.
9. Hossain N, Schatz F, Paidas MJ. Heparin and maternal fetal interface: Why should it work to prevent pregnancy complications?. *Thrombosis Research* 2009(124): 653-655.
10. Kalk JJ, Huisjes AJM, de Groot CJM, van Beek E, van Pampus MG, Spaanderman MEA, van Eyck J, Oei SG, Bezemer PD, de Vries JIP. Recurrence rate of pre-eclampsia in women

- with thrombophilia influenced by low-molecular-weight heparin treatment?. *The Journal of Medicine* 2004(62): 83-87.
11. Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, Librè L, Arfuso V, Polatti F, Benigna M, Rossini R, Morengi E, Rota L, Brenner B, Setti PE. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Womens Health (Lond Engl)* 2011(7): 425-431.
 12. Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM. Screening of thrombophilia in women with failure of embryo implantation: far from being recommended. *Haematologica* 2007; 88:(12)e172.
 13. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, Battista La Sala G, Bozzo M, Rampello S, Marozio L, Diadei O, Gherardi G, Carminati S, Remuzzi G, Mannuccio Mannucci P. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood* 2012(119): 3269-3275.
 14. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, Lodigiani C, Mannucci PM. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Journal of hematology* 2003(88):789-793.
 15. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Human Reproduction Update* 2008 (14): 623-645.
 16. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akash H, Bdoor AN, Nawasreh M, Malkawi S, Diab F, Al-Ahmad N, Balawneh M, Abu-Salim A. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF–ET failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility* 2008 (11): 246–253.
 17. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Claire M, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008 (112):320–324.
 18. Saisto T, Tiitinen A, Ulander VM, Kaaja R. Clinical cure of severe, early onset preeclampsia with low molecular weight heparin therapy in primigravida with hyperreactio luteinalis and thrombophilia. *Human Reproduction* 2004 (19): 725-728.
 19. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and human pregnancy-an inflammatory view. *Trends Immunol* 2006(27):399–404
 20. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002(77): 342-347.
 21. Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online*. 2010(3):373-80.
 22. Stern C, Chamley L. Antiphospholipid antibodies and coagulation defects in women with implantation failure after IVF and recurrent miscarriage. *Reproductive BioMedicine Online* 2006(13): 29-37.

23. Urman B, Ata B, Yakin K, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, Balaban B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reproduction* 2009(24): 1640-1647.
24. Walker ID, Kujovich JL, Greer IA, Rey E, David M, Salmon JE, Hunt BJ, et al. The use of LMWH in pregnancies at risk: new evidence or perception?. *J Thromb Haemost* 2005(3):778–793.

XIII.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	SEPT 11	OCTUB 11	NOVIEM 11	DICIEM 11	ENERO 11	FEBRERO 12	MARZO 12	ABRIL 12
Planeación Estudio	■							
Búsqueda de Información	■							
Redacción Protocolo		■						
Presentación al comité			■					
Captación de Expedientes				■	■	■		
Análisis de información							■	
Presentación resultados							■	
Elaboración de Tesis								■

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“Uso de Heparina de Bajo Peso Molecular en pacientes con Fallas de Implantación”

Nombre:		
Edad:	IMC:	
Etiología de infertilidad:		
CICLO DE REPRODUCCION ASISTIDA		
Ciclo en fresco: S / N	Ciclo por desvitrificación: S / N	
No. Embriones transferidos:	Calidad embrionaria (Dexeus):	
No. De ciclos fallidos previos:		
RESULTADOS REPRODUCTIVOS		
Fracción beta: POS / NEG	No. Sacos por USG: S / N	Presencia de FCF: S / N
Embarazo de más de 20 semana: S / N	Nacido vivo: S / N	
RESULTADOS PERINATALES		
Término: S / N	Prematuro: S / N	Gemelar: S / N
Semanas al nacimiento:	Peso de(los) producto(s):	
Complicación Obstétrica relacionada:		