



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**MANEJO ANTITROMBÓTICO CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN
MUJERES CON ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS ASOCIADOS A DISFUNCIÓN
PLACENTARIA SIN ENFERMEDAD TROMBOFÍLICA DIAGNOSTICADA.
METAANÁLISIS**

TESIS

**Que para obtener el título de especialista en:
Medicina Materno Fetal**

PRESENTA

**Dr. Sergio Humberto Hernández López
NOMBRE DEL ALUMNO**

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos
DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Dulce Camarena Cabrera
ASESOR DE TESIS**



MÉXICO D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

MANEJO ANTITROMBÓTICO CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN MUJERES CON ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS ASOCIADOS A DISFUNCIÓN PLACENTARIA SIN ENFERMEDAD TROMBOFILICA DIAGNOSTICADA. METAANÁLISIS

TÍTULO DE TESIS



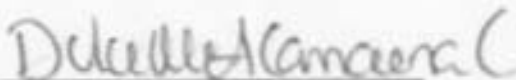
Director de Enseñanza
Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Profesor Titular



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Director de Tesis



Dra. Dulce Camarena Cabrera
Asesor Metodológico

ÍNDICE

INTRODUCCION	4
MARCO TEORICO.....	5
DISFUNCION PLACENTARIA.....	5
DESARROLLO PLACENTARIO Y HEMOSTASIA EN EL ESPACIO INTERVELLOSO.....	6
PATOGENESIS DE LA PREECLAMPSIA SEVERA.....	9
PATOLOGIA PLACENTARIA EN LA PREECLAMPSIA SEVERA	9
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR.....	10
ACCIONES DE LOS ANTITROMBOTICOS A NIVEL PLACENTARIO.....	13
JUSTIFICACION	14
OBJETIVOS	16
METODOLOGÍA.....	17
ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA	18
METODOS DE REVISION	20
DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS	21
ANALISIS DE RESULTADOS	24
Resultados Primarios	24
Resultados Secundarios	25
DISCUSION	28
CONCLUSIONES.....	29
RECOMENDACIONES PRÁCTICAS.....	29
RECOMENDACIONES PARA LA CLINICA	30
BIBLIOGRAFIA	31

INTRODUCCION

La placenta humana es un órgano altamente vascular que al término de la gestación ha desarrollado una red capilar de 550 kilómetros de longitud y 15 metros cuadrados de superficie. Es necesaria para formar un sistema efectivo de intercambio de oxígeno y nutrientes entre madre y feto. ⁽¹⁾

La viabilidad y continuación de un embarazo sano dependen del desarrollo óptimo de la placenta, para lograr esto se requiere la transformación de las arterias espirales que usualmente son de alta resistencia, en vasos uteroplacentarios de gran calibre y baja resistencia por un proceso de invasión del trofoblasto extraveloso. ⁽²⁾

La disfunción placentaria es un término que describe una función placentaria subóptima la cual conduce a variaciones en el suministro fetal de oxígeno y nutrientes necesarios así como una disrupción en la limpieza de los productos del catabolismo fetal.

La disfunción placentaria es la causa de múltiples patologías como son: restricción de crecimiento intrauterino, hipertensión gestacional, lesión hipóxica isquémica, parto pretérmino y muerte fetal. ⁽³⁾

Los cambios patológicos de la placenta se asocian con óbito y restricción del crecimiento, aún más las proteínas derivadas de la placenta como la proteína plasmática A asociada a el embarazo (PAPP-A) y la Tirosina Cinasa 1 soluble (sFlt-1) cuando son medidas en el embarazo temprano entre las 10 y 14 semanas de gestación se asocian a estas patologías. Esta asociación muestra la importancia de la disfunción placentaria y su relación con resultados perinatales adversos. ⁽⁵⁾

La preeclampsia es uno de los mayores contribuyentes a la morbilidad y mortalidad materno-fetal en nuestro país. Las alteraciones de la función

placentaria como la diferenciación anormal de las vellosidades placentarias y la vasculopatía decidual subyacente establecida tempranamente en la gestación, dejan las vellosidades placentarias pobremente perfundidas, induciendo hipoxia local.

El eje del factor de transcripción de células gliales I (GCMI) que controla la diferenciación de ambos tipos de trofoblasto sufre una disrupción en la preeclampsia severa para favorecer una reducción en la fusión sincitial y se acentúa por la degradación de GCMI mediado por hipoxia. ⁽²⁾

Las alteraciones en las células del trofoblasto influyen de manera relevante en la hemostasia porque la diferenciación normal del trofoblasto se acompaña de la adopción de un fenotipo anticoagulante similar al endotelio. El arresto de la fusión sincitial en la preeclampsia severa altera la hemostasis para favorecer la trombosis.

MARCO TEORICO

DISFUNCION PLACENTARIA

La disfunción placentaria es un término que describe una función placentaria subóptima la cual conduce a variaciones en el suministro fetal de todos los nutrientes necesarios, así como una disrupción en la limpieza de los productos del catabolismo fetal. La disfunción placentaria puede alterar otros factores esenciales involucrados en la conservación del embarazo así como comprometer el crecimiento fetal, los niveles de líquido amniótico o la respuesta inmunológica llevando a morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Múltiples patologías se han asociado a la disfunción placentaria como son: restricción de crecimiento intrauterino, hipertensión, lesión hipóxico isquémica, parto pretérmino y muerte fetal. ⁽³⁾

DESARROLLO PLACENTARIO Y HEMOSTASIA EN EL ESPACIO INTERVELLOSO.

La vasculogénesis y la subsecuente angiogénesis son pivotes en el desarrollo placentario y es imperativo que estén regulados de manera correcta; el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFA) es considerado como el promotor más importante de diferenciación de las células mesenquimales en las vellosidades y actúa por vía de dos receptores, Tirosina Kinasa 1 (Flt-1) y receptor dependiente de Kinasa (KDR). En estudios experimentales en ratones en los cuales el VEGFA o KDR falló en la expresión, existió un error en la angiogénesis. ⁽¹⁾ El factor de crecimiento placentario (PGF) se une al Flt-1 y juegan un papel primordial en la movilización de células endoteliales que contribuyen a la vasculogénesis. ⁽¹⁾

La placenta humana es definida como hemocorial porque la integridad vascular de la madre se disrumpe por el citotrofoblasto extraveloso invasivo para traer sangre materna en contacto directo con las vellosidades placentarias. (Figura 1) A pesar de que este arreglo anatómico es el que predomina al final del primer trimestre, éste es restringido de manera cautelosa durante la embriogénesis, a fin de evitar la toxicidad por el oxígeno.

Los requerimientos del crecimiento del blastocisto post-implantación son provistos por las glándulas endometriales secretando sus contenidos en el espacio intervelloso primitivo hasta la semana 10 de gestación. El citotrofoblasto forma una capa externa con la intención de ocluir los capilares ramificados entre el estroma glandular decidualizado. Esta interacción con las células deciduales expresa factor tisular el cual es un potente iniciador de la vía extrínseca de la hemostasis mediante generación de trombina. La delección del factor tisular en los ratones es letal ocurriendo desarrollo vascular anormal y hemorragia. ⁽²⁾ El factor tisular también se expresa en el trofoblasto placentario, pero de manera normal es contrabalanceado por la activación de proteína C vía el receptor de proteína

celular endotelial. Por lo tanto, la embriogénesis humana se caracteriza por una baja tensión de oxígeno debido a una efectiva pero controlada hemostasis.

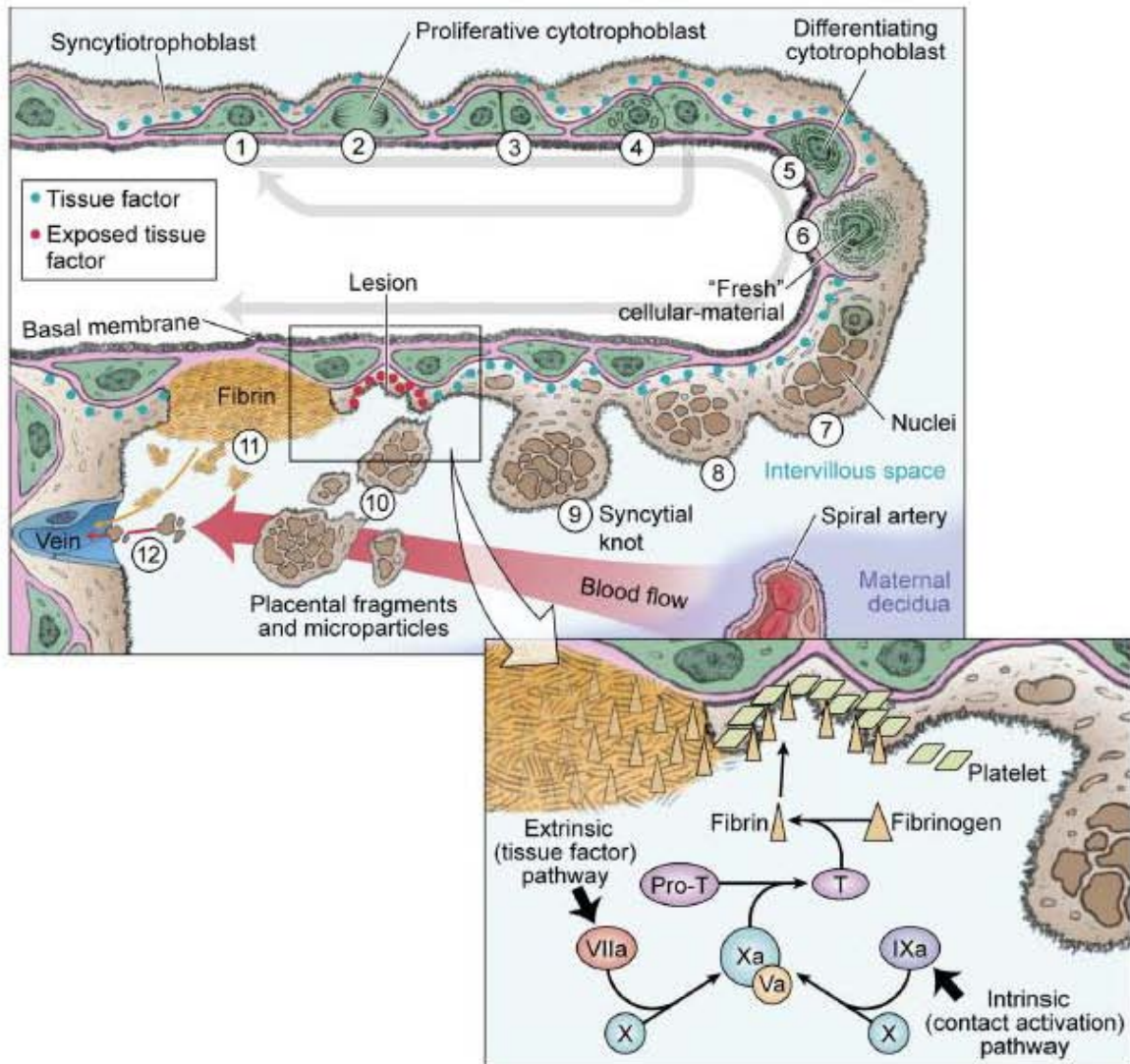
El citotrofoblasto extraveloso dilata las arterias espirales distales removiendo la capa muscular de las paredes vasculares, y cuando se exponen a la sangre materna, cambian a un fenotipo pseudo endotelial.

Bajo circunstancias normales el citotrofoblasto extraveloso es capaz de suprimir la respuesta pro-inflamatoria (activación del complemento C3 y la expresión de IL-6). Posteriormente el flujo útero-placentario se incrementa de manera exponencial en el segundo trimestre debido al mayor requerimiento de oxígeno y nutrientes; llegando a las vellosidades y contribuyendo de manera importante a la hemostasis.

Del segundo trimestre en adelante, la sangre materna está en contacto con la superficie externa del citotrofoblasto de las vellosidades placentarias. La función sincitial también contribuye con proteínas anti apoptóticas para restringir la apoptosis del sincitiotrofoblasto bajo condiciones normales. Los requerimientos duales de la fusión sincitial continua y la necesidad de retener una población de células progenitoras proliferando, dependen de que la división del citotrofoblasto sea asimétrica; esto se logra por la expresión del factor de transcripción de células gliales I (GCMI) en las células hijas destinadas a la fusión sincitial. GCMI es requerido similarmente para la formación del trofoblasto extraveloso, por lo que la expresión defectuosa de GCMI se observa en el trofoblasto veloso y extraveloso en las placentas de embarazos que han cursado con preeclampsia severa.

La capa externa del sincitiotrofoblasto expresa un gran número de reguladores de la hemostasis normalmente encontrados en el endotelio sistémico. Esto incluye a las proteínas procoagulantes factor tisular, factor de Von Willebrand, factor VIII e inhibidor del activador tisular del plasminogeno tipo I. Las proteínas inhibidoras de la cascada incluyen inhibidores del factor tisular I y II, trombomodulina y anexina V. ⁽²⁾

La placenta es entonces teóricamente vulnerable a la trombosis debido a que el factor tisular se expresa de manera constitutiva y al diferenciarse las células del trofoblasto adoptan un fenotipo trombo resistente.



PATOGENESIS DE LA PREECLAMPSIA SEVERA

La enfermedad materna se caracteriza por hipertensión debido a la disfunción vascular. La resistencia vascular sistémica incrementada que resulta y el gasto cardiaco disminuido que se observa durante el segundo trimestre se asocian con la liberación desde las vellosidades placentarias a la circulación venosa materna de proteínas como el sFlt- 1 que antagoniza de manera competitiva las acciones de los factores de crecimiento VEGF/PGF que contribuyen a la angiogénesis fisiológica y vasodilatación sistémica características del embarazo normal. Los modelos animales en ratas sustentan el rol patogénico de sFlt-1 en la patogénesis de la preeclampsia severa. En una cohorte anidada de 2000 mujeres los niveles elevados de sFlt-1 entre las 10-14 semanas de gestación predijeron menos resultados perinatales adversos y no se asociaron a preeclampsia. Secundariamente cuando se administra heparina de bajo peso molecular a mujeres embarazadas se elevaron los niveles de sFlt-1 tres veces. El sFlt-1 es retenido de manera local en la superficie de las vellosidades placentarias donde puede ser liberado vía la acción de la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Interesantemente, HBPM induce la transcripción de sFlt-1 en las vellosidades flotantes del primer trimestre. ⁽²⁾

PATOLOGIA PLACENTARIA EN LA PREECLAMPSIA SEVERA

Las alteraciones en la biología del trofoblasto son relevantes de manera directa a la hemostasis porque la diferenciación normal del trofoblasto en ratones y en humanos está acompañado por la adopción de un fenotipo anticoagulante similar al endotelio. Existe evidencia que sustenta el que un arresto en la fusión sincitial en la preeclampsia severa genera estragos en la regulación de la hemostasis

para favorecer la trombosis de manera local; por ejemplo en el citotrofoblasto del primer trimestre sujeto ya sea a hipoxia o a hipoxia – re oxigenación se ha demostrado la expresión doble de factor tisular, éste a su vez es liberado a la

circulación materna por la placenta en forma de micro partículas que se encuentran de manera excesiva en la preeclampsia severa. ⁽²⁾

Otra manifestación de la enfermedad se ha observado al examen histopatológico de las placentas de embarazos con preeclampsia o restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano, en las cuales se han encontrado lesiones isquémicas y tromboticas incluyendo infartos.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

El embarazo posee un reto complejo particular; para que un embarazo se desarrolle de manera exitosa requiere de evitar la hemorragia durante la implantación, la remodelación de las arterias espirales maternas por el citotrofoblasto endovascular y requiere también de mantener la circulación uteroplacentaria fluida. El balance hemostático durante el embarazo precisa alteraciones en la coagulación uterina y sistémica, así como en las proteínas anticoagulantes y proteínas fibrinolíticas.

La heparina es un agente antitrombótico que actúa para prevenir la formación de coágulos. Es posible que los agentes antitrombóticos puedan prevenir el desarrollo de la patología vascular y por lo tanto ser efectivos en reducir o prevenir el desarrollo de complicaciones clínicas relacionadas con la disfunción placentaria como muerte fetal, preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino.

Por lo tanto la heparina pudiera potenciar los efectos benéficos en relación a la función placentaria a diferentes niveles. Mientras el uso de la heparina puede ser

benéfico en reducir los resultados perinatales adversos relacionados a la disfunción placentaria, debe de haber un balance en relación a los potenciales daños de la terapia. ⁽¹⁰⁾

Entre los efectos adversos se encuentran la equimosis, osteopenia, trombocitopenia y abrupto placentario.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen a partir de la heparina no fraccionada (HNF) por diversos procedimientos, obteniéndose unos productos con un peso molecular entre los 3.000 y los 9.000 daltons. Actualmente para su uso en la mujer embarazada se dispone de la enoxaparina, dalteparina y tinzaparina. ⁽⁶⁾

La heparina tiene una acción anticoagulante que ejerce mediante la formación de un compuesto ternario, uniéndose a la antitrombina y a la trombina (IIa), para lo que se necesitan 18 sacáridos. La otra acción antitrombótica sólo necesita 5 sacáridos para unirse a la antitrombina e inhibir el factor X activado. Como las HBPM tienen una gran proporción de cadenas de menos de 18 sacáridos, poseen una mayor capacidad antitrombótica (anti-Xa) que anticoagulante (anti-IIa). Además tienen una menor afinidad por las proteínas plasmáticas, por las células endoteliales y por los macrófagos que la HNF.

Tienen una mayor biodisponibilidad y una eliminación más lenta, por lo que la vida media es más prolongada que en la HNF; las HBPM tienen una respuesta antitrombótica predecible y no necesitan control de laboratorio, salvo en caso de insuficiencia renal importante, obesidad mórbida o embarazo. ⁽⁷⁾

Los regímenes establecidos para heparinas de bajo peso molecular que se usan en las mujeres embarazadas provienen de la población no embarazada, la dosis apropiada durante el embarazo permanece sin ser dilucidada; las HBPM se excretan principalmente por vía renal en un 69%. En el primer trimestre la tasa de filtración glomerular se incrementa en un 50% a partir de la semana 10 de

gestación, y alcanza su meseta a las 16 semanas de gestación; el flujo sanguíneo renal también se incrementa hasta 1.5 l/min alcanzando su máximo a las 26 semanas de gestación, es en estas etapas donde se podría explicar la caída en los niveles de anti-Xa en el embarazo como se observó en un estudio por Septhon et al, contrariamente a un incremento en los valores de la HBPM en las pacientes con falla renal. ⁽⁸⁾

Las HBPM no alteran las pruebas básicas de la coagulación, como son la actividad de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), por lo que no son estas las técnicas de control, sino que se debe utilizar la valoración mediante técnica cromogénica de la actividad anti-Xa que debe mantenerse entre 0,5–1,0 UI anti-Xa/ml.

Las HBPM presentan menos complicaciones que la HNF. La menor longitud de la cadena de sacáridos de las HBPM hace que su carga negativa sea también menor que en el caso de la heparina clásica, por lo que también presentan menor reactividad frente a las plaquetas, y como consecuencia existe una menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina.

Las complicaciones hemorrágicas de la heparina están ligadas a su acción antitrombina y son dosis dependientes, por lo que la presencia de hemorragias mayores con el uso de HBPM es mucho menos frecuente. Como sabemos, la acción de la HNF se puede neutralizar con la administración de sulfato de protamina. Con HBPM también puede utilizarse el sulfato de protamina en caso de ser necesario, aunque dicha neutralización sea parcial para estos preparados porque la actividad anti Xa se atenúa solo en parte, sin embargo, en estudios experimentales, se ha comprobado el control de la hemorragia. ⁽⁷⁾

Existen dos posibles complicaciones fetales de la terapia materna con anticoagulantes: teratogenicidad y sangrado. Ni la heparina no fraccionada o la de bajo peso molecular cruzan la placenta; por lo cual no tienen el potencial para causar hemorragia o teratogenicidad. La heparina y la HBPM no se secretan en la leche materna por lo cual son seguras para administrarse en el puerperio. ^(9, 11)

ACCIONES DE LOS ANTITROMBOTICOS A NIVEL PLACENTARIO

Hace más de 35 años se propuso el concepto de anticoagulación placentaria para mujeres con embarazo subsecuente después de infartos placentarios recurrentes. A partir de ese momento se ha visto un crecimiento exponencial en la prescripción de heparina en mujeres embarazadas por una gran variedad de indicaciones basado en una conclusión común: que se puede obtener una función placentaria superior por vía de esas propiedades anticoagulantes.

En lo que respecta a la capa de trofoblasto, la heparina se requiere junto al FGF 4 para mantener las células progenitoras del trofoblasto murino. La ausencia de FGF4 y heparina permite la diferenciación espontánea del trofoblasto extraveloso. Algunos de los efectos murinos se puede observar en las vellosidades placentarias humanas.

La heparina induce proliferación del citotrofoblasto en las líneas celulares derivadas del trofoblasto, esta observación sugiere que la heparina revierte los efectos proapoptóticos en las vellosidades del sincitiotrofoblasto, presumiblemente promoviendo la mitosis en los progenitores del trofoblasto expresando FGFR2. Recientemente se demostró un efecto más directo y benéfico en las vellosidades placentarias en el contexto de prevenir la preeclampsia severa. También se demostró que la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular, en dosis comparables utilizadas durante el embarazo, son capaces de revertir la tendencia natural antiangiogénica de las vellosidades del primer trimestre. Estas heparinas expresan su efecto proangiogénico a pesar del incremento en la secreción de sFlt-1 .⁽²⁾

En el contexto de la regulación de la hemostasis, la restauración de la fusión sincitial en vellosidades placentarias de preeclampsia severa al parecer mejora la expresión de proteínas anticoagulantes de la superficie del sincitiotrofoblasto. Esta restauración puede promover otros sistemas de señalización importantes como el de la hemooxigenasa 1 para revertir la progresión de la enfermedad que caracteriza la preeclampsia.

JUSTIFICACION

Tanto en la introducción como en el marco teórico, se ha expuesto la evidencia correspondiente que sustenta la relación entre la disfunción placentaria y las patologías asociadas como Restricción del Crecimiento Intrauterino y Preeclampsia .

Estas complicaciones del embarazo se piensa tienen un origen en común con las anomalías en el desarrollo y función de la placenta, además de ser frecuentes y afectar 1 de cada 6 embarazos.⁽¹²⁾

El riesgo de recurrencia de las complicaciones del embarazo mediadas por la placenta en embarazos subsecuentes es substancial. Por ejemplo, en mujeres con antecedente de preeclampsia severa se presentan un 25 a 65 % de recurrencias, 3% de abrupción de placenta, 10 % de pequeños para la edad gestacional. Estas complicaciones pueden ser múltiples y no aisladas. No existen estrategias preventivas efectivas en los embarazos subsecuentes de estas pacientes siendo solo la aspirina la que ofrece pequeñas ventajas en la disminución en el riesgo relativo en pacientes con antecedente de preeclampsia.⁽¹²⁾

La preeclampsia y sus complicaciones permanecen como una causa frecuente de muerte materna y morbilidad infantil alrededor del mundo. Los recién nacidos de madres con preeclampsia tienen un riesgo incrementado para RCIU, parto pre término y mortalidad perinatal. La RCIU se estima que contribuye entre un 5 y 10% con las muertes perinatales, siendo un 75% de los óbitos de peso bajo.

El examen histopatológico de la placenta después del nacimiento secundario a preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino de aparición temprana en el embarazo ha identificado la existencia de lesiones isquémico trombóticas

incluyendo infarto o daño al tejido placentario, secundario a la formación de coágulos en los vasos sanguíneos placentarios del lado materno. ⁽²⁾

Una intervención que pudiera prevenir el desarrollo de trombos entre la placenta y la subsecuente muerte o infarto del tejido placentario puede ser eficiente para reducir el riesgo o prevenir la aparición de complicaciones clínicas como las ya descritas. Entre los medicamentos a considerar para realizar esta intervención se encuentran la heparina y la heparina de bajo peso molecular.

La heparina induce proliferación del citotrofoblasto en las líneas celulares derivadas del trofoblasto, esta observación sugiere que la heparina revierte los efectos proapoptóticos en las vellosidades del sincitiotrofoblasto.

Existen brechas en el diagnóstico de la enfermedad trombofílica quedando en interrogante si las pacientes con resultados perinatales adversos sin diagnóstico de trombofilia, en las cuales se presentan las complicaciones antes mencionadas, en verdad no presentan esta patología o si aún no se cuenta con los métodos adecuados para su diagnóstico, los cuales de estar disponibles representen un mayor costo que beneficio dado el gran espectro de esta patología.

Por lo cual el médico tratante queda ante las disyuntiva de confirmar el diagnóstico mediante paraclínicos antes de iniciar el tratamiento en este grupo de pacientes o guiarse directamente por el antecedente y de esta manera iniciar el tratamiento.

Al momento únicamente se cuenta con trabajos como el de Dodd ⁽¹¹⁾ en el que se incluye a pacientes con riesgo de presentar disfunción placentaria pero no enfocados únicamente al antecedente de restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia, patologías que contribuyen en gran parte a la morbilidad, mortalidad materno y fetal, sobre todo en los países de América Latina.

Debido a esto nos propusimos, en base a la mejor evidencia disponible, determinar si la terapia antitrombótica prenatal con heparina de bajo peso molecular mejora los desenlaces perinatales adversos en mujeres con antecedentes obstétricos asociados a disfunción placentaria y sin enfermedad trombofílica adquirida o hereditaria.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- En base a la mejor evidencia disponible, establecer si la terapia antitrombótica prenatal con heparina de bajo peso molecular mejora o previene los desenlaces perinatales adversos en mujeres con antecedentes obstétricos asociados a disfunción placentaria y sin enfermedad trombofílica adquirida o hereditaria diagnosticada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar en las pacientes con antecedentes obstétricos asociados a disfunción placentaria y sin enfermedad trombofílica diagnosticada (adquirida o hereditaria) si el recibir una intervención con heparina de bajo peso molecular disminuye o previene la incidencia de preeclampsia.
- Determinar en las pacientes con antecedentes obstétricos asociados a disfunción placentaria y sin enfermedad trombofílica diagnosticada (adquirida o hereditaria) si el recibir una intervención con heparina de bajo peso molecular disminuye o previene la incidencia de retraso del crecimiento intrauterino de inicio temprano.

Determinar en las pacientes con antecedentes obstétricos asociados a disfunción placentaria y sin enfermedad trombofílica diagnosticada

(adquirida o hereditaria) si el recibir una intervención con heparina de bajo peso molecular disminuye o previene la incidencia de muerte fetal después de la semana 20 de gestación.

METODOLOGÍA

TIPOS DE ESTUDIO:

Ensayos clínicos controlados aleatorizados de un solo centro o multicéntricos

ANALISIS DE DATOS

Utilizando el software Review Manager (RevMan 5.2)

Medida del efecto del tratamiento

Dicotómica, se presentaron los Resultados como Odds Ratio con un Intervalo de confianza del 95%

TIPOS DE PARTICIPANTES

Mujeres con embarazo único, sin diagnóstico de trombofilia adquirida o hereditaria y con antecedentes de desenlaces perinatales adversos relacionados a disfunción placentaria, en las cuales se realizó intervención durante la gestación con heparinas de bajo peso molecular.

TIPOS DE INTERVENCION

Terapia antitrombótica prenatal con heparina de bajo peso molecular y su comparación con placebo o ningún tratamiento. Se considerarán los estudios que compararon diferentes agentes antitrombóticos o diferentes dosis de manejo.

TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADOS

Desenlaces Primarios:

- 1) Preeclampsia
- 2) Restricción del crecimiento intrauterino

Desenlaces Secundarios:

- 1) Hemorragia postparto (Definida como una pérdida sanguínea mayor de 1000cc después del nacimiento)
- 2) Efectos adversos del fármaco en la madre (incluyendo hematomas en piel, sangrado muco-cutáneo, trombocitopenia inducida por heparina, Osteopenia)
- 3) Parto prematuro (Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación)
- 4) Ingreso del recién nacido a una unidad de cuidados intensivos
- 5) Muerte Neonatal
- 6) Óbito

ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA

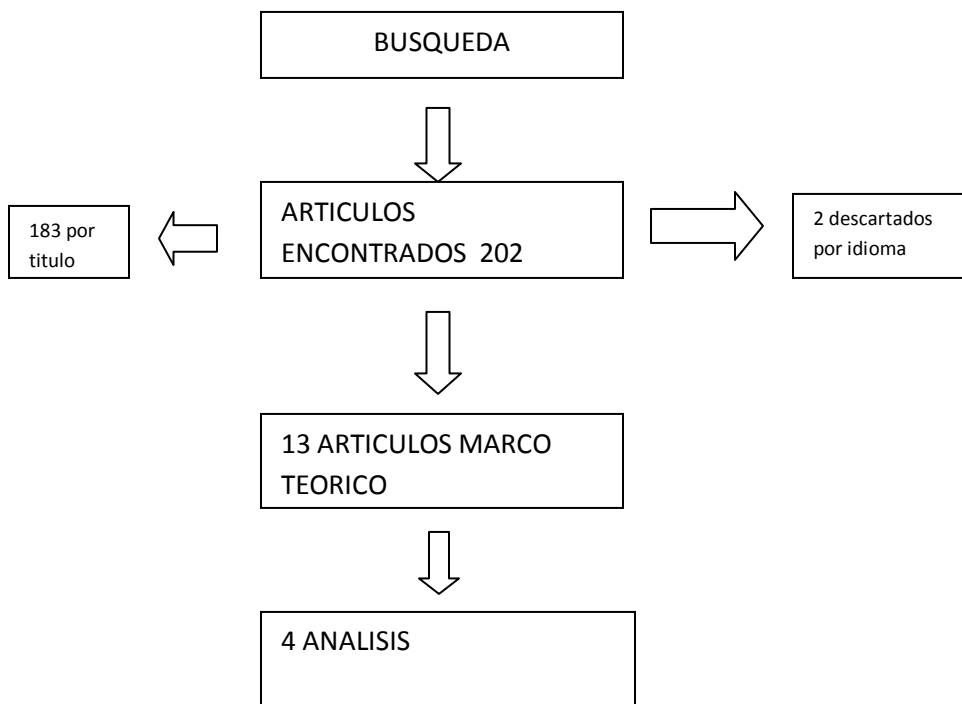
Se realizó una búsqueda en las bases de datos médicas electrónicas, MEDLINE, EMBASE, además de hacerse una búsqueda intencionada en revistas especializadas en hematología (BLOOD) y obstetricia.

Los idiomas utilizados fueron inglés y español, limitándose la búsqueda a estudios en humanos y a ensayos clínicos aleatorizados.

Se incluyeron artículos publicados desde 2005 a la fecha, utilizando una serie de combinaciones de palabras claves unidas mediante el operador booleano "AND" y "OR" y RELATED CITES.

Los términos empleados para realizar la búsqueda fueron:

- Antithrombotic
- Heparin
- Low molecular weight heparin
- Placental dysfunction
- Prevention



METODOS DE REVISION

CALIDAD METODOLOGIA

Se revisaron los estudios y se evaluó su calidad metodológica con la escala GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*)⁽¹³⁾

Estudio	Aleatorizado	Ocultación de la asignación aleatoria	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de Resultados	Datos incompletos en el resultado	Análisis de Resultados
MELLO 2005	+	?	-	-	+	+
REY 2009	+	+	?	+	+	+
GRIS 2011	+	+	-	?	+	+
MARTINELLI 2012	+	+	-	?	+	+

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Se presentan los resúmenes de los artículos encontrados que cumplen con los criterios y se incluyen en el análisis final de los resultados.

MELLO 2005(14)

Titulo	Low Molecular Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of Preeclampsia and Restores the Physiological Vascular changes in Angiotensin Converting Enzyme DD women
Método	Placebo controlado
Población	80 mujeres con historia de preeclampsia severa y genotipo DD ECA
Intervención	Administración de Dalteparina 5000 U diarias, vigilancia medica
Resultado principal	41 pacientes en manejo con Dalteparina 5000 U diarias. 39 Únicamente con vigilancia médica. La heparina de bajo peso molecular redujo el riesgo de resultados perinatales adversos 74.1% para preeclampsia 77.5% para RCIU y la severidad de la preeclampsia en un 88, 3%, la aparición de RCIU lejos del termino en un 86.4%. En las mujeres con tratamiento el RR para preeclampsia fue de .26 (IC 95% .08-.86) P=0.02 y el RR para preeclampsia temprana fue de .12 (IC 95% .06-.91) P=0.013 el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento de preeclampsia fue de 5 y de 3 para RCIU. Así mismo en este grupo el RR para RCIU fue de .14% (IC 95% .03-.56) P=0.0006 y el RR para RCIU lejos del termino fue de .22 (IC 95% .08-.61) P=0.0008
Nivel de evidencia	I-B

REY 2009 ⁽¹⁵⁾

Titulo	Dalteparin for the prevention of recurrence of placental mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial
Método	Multi-céntrico, controlado aleatorizado
Población	116 mujeres embarazadas con: 16 semanas de gestación, sin diagnóstico de trombofilia, antecedente de preeclampsia severa, recién nacido por debajo de la percentil 5, óbito o abrupto de placenta
Intervención	Se aleatorizaron para dalteparina a dosis profiláctica (58) o sin dalteparina (58)
Resultado principal	De las 110 mujeres que se incluyeron al final del análisis, la dalteparina se asocia a una menor tasa de preeclampsia severa, recién nacido por debajo de la percentil 5, óbito o abrupto de placenta 5.5 % (n= 3/55) vs 23.6 % (n= 13/55) OR 0.15, 95% intervalo de confianza (IC) 0.03–0.70].
Nivel de evidencia	I-B

GRIS 2011 ⁽¹⁶⁾

Titulo	Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia □
Método	Controlado aleatorizado
Población	224 mujeres con antecedente de preeclampsia. Se aleatorizaron 112 en tratamiento con enoxaparina y 112 sin enoxaparina
Intervención	Enoxaparina 4000 UI cada 24 horas
Resultado	Preeclampsia, Abrupto de placenta, peso por debajo de la percentil 5,

principal	perdida de la gestación después de la 20 de gestación, la enoxaparina se asoció con una menor frecuencia del resultado primario 8.9% vs 25 %
Nivel de evidencia	I B

MARTINELLI 2012 ⁽¹⁷⁾

Titulo	Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial.
Método	Multi-céntrico aleatorizado controlado
Población	135 mujeres con antecedente de preeclampsia, HELLP, óbito, RCIU o abrupto placentario que fueron referidas a las 12 semanas de gestación
Intervención	Vigilancia médica sola o combinada con 3800UI diarias de nadroparina subcutánea
Resultado principal	El estudio se detuvo por la poca importancia de sus resultados. De las 128 mujeres disponibles para su análisis, 13 de 63 (21%) que recibieron nadroparina comparado con 12 de 65 (18%) que solo recibieron vigilancia médica progresaron al punto de evaluación primario. El RA fue de 2.2 no hubo significancia estadística, una P de .76
Nivel de evidencia	I-B

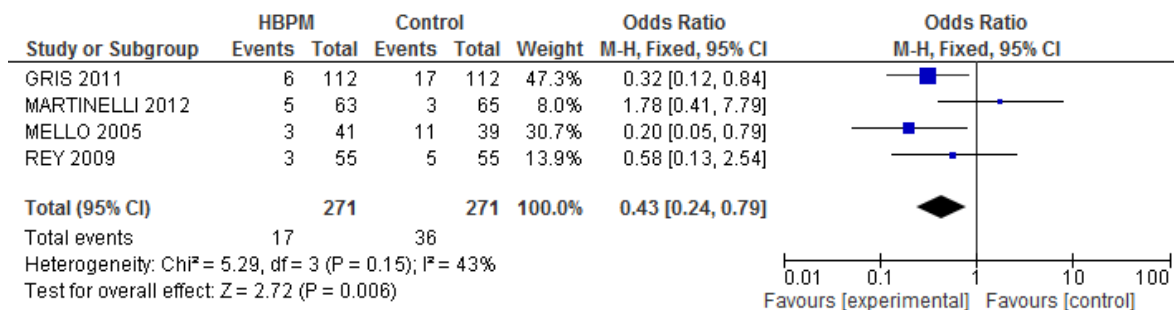
ANALISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron un total de 4 estudios para análisis, con un total de 555 mujeres participantes.

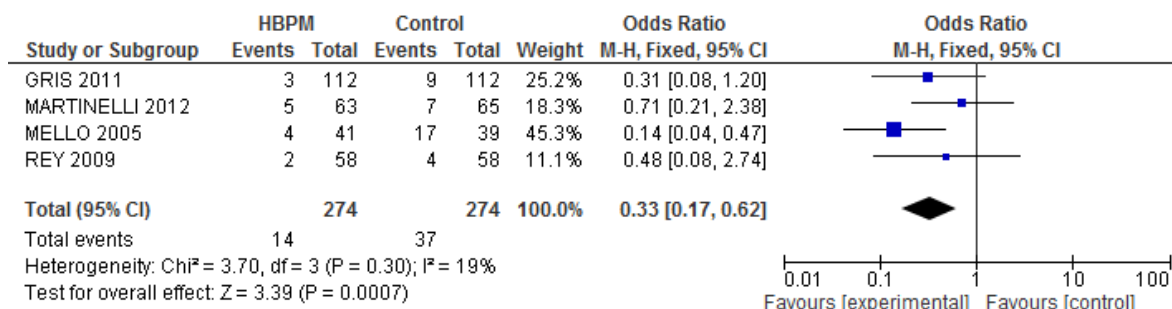
Resultados Primarios

Con respecto a los resultados primarios en las mujeres en las que se administro heparina de bajo peso molecular durante el embarazo, se redujo la incidencia de desenlaces perinatales adversos para preeclampsia severa. 4 estudios 542 pacientes (17/271 pacientes con tratamiento HBPM OR .43 IC 95% (.24, .79) y 36/271 sin tratamiento) , restricción de crecimiento intrauterino 4 estudios 548 pacientes (14/274 pacientes con tratamiento HBPM OR .33 IC 95% (.17,.62) y 37/ 274 pacientes sin tratamiento).

PREECLAMPSIA



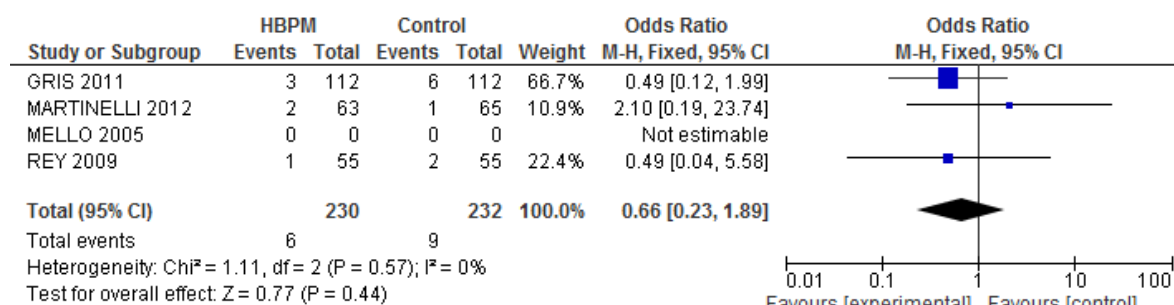
RESTRICCION DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO



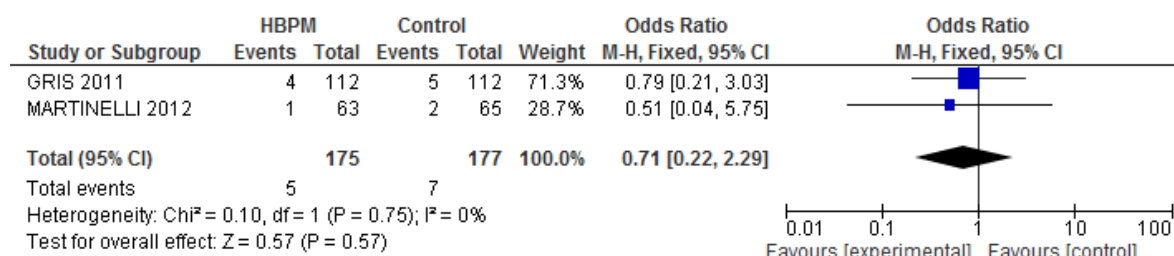
Resultados Secundarios

En cuanto a los resultados secundarios en las mujeres a las que se les administro heparina de bajo peso molecular durante el embarazo, no se reportó osteopenia en ninguno de los estudios, ni trombocitopenia. 2 estudios reportaron hemorragia postparto 352 pacientes (5/175 pacientes con HBPM OR .71 (.22 – 2.29) y 7/177 sin tratamiento), no se reportaron muertes maternas. De los recién nacidos se reportó el ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales en 2 estudios 307 pacientes (17/156 con HBPM OR .35 IC 95% (.19-.65) y 39/151 pacientes sin tratamiento), perdida de la Gestación después de las 20 semanas de gestación 3 estudios 462 pacientes (6/ 230 pacientes con HBPM OR .66 IC 95% (.23-1.89) y 9/232 sin tratamiento), muerte neonatal 1 estudio 197 pacientes (2/101con HBPM y 7/96 pacientes sin tratamiento) y parto pretérmino 2 estudios 238 pacientes (46/118 pacientes con HBPM OR 1.15 (.68-1.94) y 43/120 sin tratamiento)

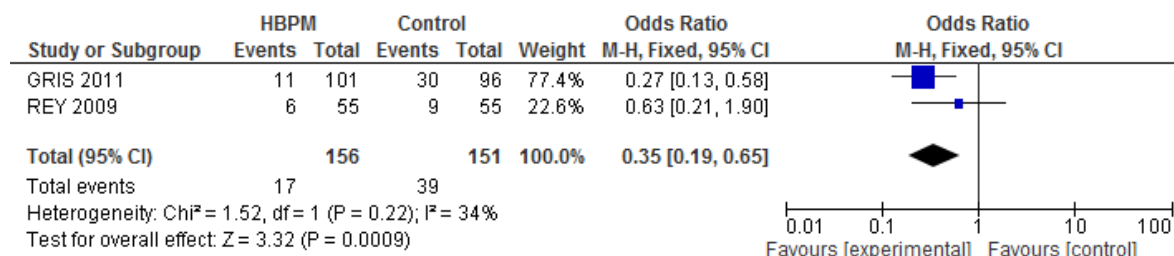
PERDIDA DE LA GESTACION DESPUES DE LAS 20 SEMANAS DE GESTACION



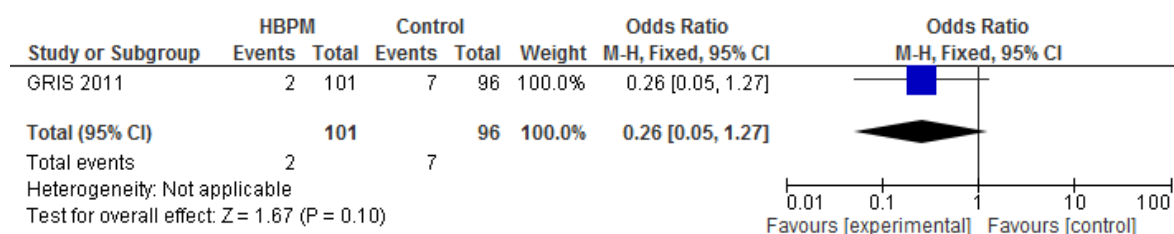
HEMORRAGIA POST PARTO



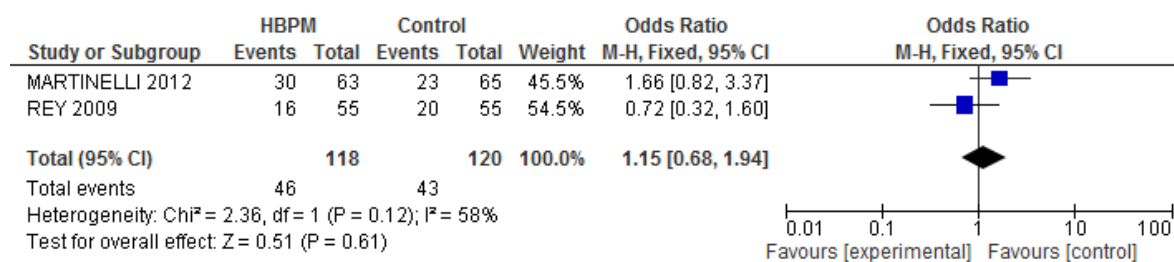
INGRESO A UCIN



MUERTE NEONATAL



PARTO PRETERMINO



DISCUSION

Se identificó una disminución en la incidencia de preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino en mujeres embarazadas con antecedente de resultados obstétricos adversos relacionados con disfunción placentaria sin evidencia de enfermedad trombofílica que recibieron heparina de bajo peso molecular, en comparación con mujeres que presentaban el mismo antecedente de disfunción placentaria y no recibieron este tratamiento. Los hallazgos de esta revisión se basaron en 4 estudios controlados aleatorizados (555 pacientes).

Sin embargo, los medicamentos utilizados en los estudios que mostraron diferencia en la incidencia de resultados adversos relacionados a disfunción placentaria fueron distintos en lo que respecta a la sustancia y a su dosis. Existe una falta de información confiable disponible relacionada con los resultados de los infantes, clínicamente relevante que no han sido reportados aun incluyendo el crecimiento y desarrollo de la niñez.

De la misma forma existe una limitante en la información disponible relacionada con los efectos secundarios maternos de los medicamentos y el bienestar psicológico de la madre asociado con el tratamiento diario prolongado durante el embarazo.

CONCLUSIONES

El mecanismo propuesto por medio del cual la heparina intercede y logra efectos benéficos en los resultados maternos y perinatales aún no se encuentra completamente dilucidado, está basado en el supuesto de que la heparina es un anticoagulante placentario.

A pesar de eso, actualmente solo un estudio ⁽¹⁸⁾ ha incorporado el análisis de patología placentaria, mencionando que no existen diferencias en el predominio de infartos placentarios entre mujeres expuestas a la heparina durante el embarazo y las que no habían sido expuestas a la misma.

La heparina aparentemente reduce el riesgo de desarrollar preeclampsia. In vitro, la heparina invierte eficazmente la respuesta anti angiogénica de la vellosidades de la placenta, sin embargo aumenta los niveles de la proteína anti angiogénica sFlt1 y reduce los del factor de crecimiento placentario (PIGF) lo cual está relacionado con preeclampsia severa.

Se requiere una investigación más extensa para entender la interacción entre la heparina de bajo peso molecular y la placenta, que lleve a reducir los riesgos de desarrollar enfermedades asociadas a disfunción placentaria.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Existen algunos estudios que reportan mejores resultados obstétricos en mujeres con antecedente de embarazos con patología asociada a disfunción placentaria sin enfermedad trombofílica adquirida o hereditaria diagnosticada cuando se utilizan heparinas de bajo peso molecular durante la gestación, sobre todo en relación a la preeclampsia y la severidad de su aspecto clínico, la restricción de crecimiento intrauterino y la muerte in útero, por lo que se requiere mayor investigación para establecer un medicamento ideal y su posología.

Sin embargo el utilizar este tipo de medicamentos es una opción terapéutica actual a considerarse en pacientes con antecedentes obstétricos relacionados a disfunción placentaria.

RECOMENDACIONES PARA LA CLINICA

Se deben elaborar ensayos clínicos aleatorizados los cuales nos brinden resultados con el medicamento y la dosis optima de heparina de bajo peso molecular, así como los efectos adversos de la administración del medicamento, el costo-beneficio de realizar esta intervención, si es viable con respecto a la ansiedad que genera en la madre y su entorno, las consecuencias neonatales y en la infancia del grupo de pacientes que recibió esta intervención durante la gestación, así como su correlación histopatológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Burton G, Charnock-Jones D, Regulation of vascular growth and function in the human placenta *Reproduction* (2009) 138 895–902
2. Kingdom J, Drewlo S, Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood*. 2011; 118 (18):4780-4788)
3. Ventolini G. Conditions associated with placental dysfunction. *Minerva Ginecol*. 2011 Oct; 63(5):459-64.
4. Silke M, Oliver Ki, et al Use of Heparin in Women With Early and Late Miscarriages With and Without Thrombophilia *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 15; 636
5. Bukowsky R, Stillbirth and Fetal Growth Restriction, *Clinical Obstetrics and Gynecology* Number 3, 673–680
6. ACOG Practice Bulletin *Inherited thrombophilias in pregnancy* Number 124, September 2011
7. Fernandez A. Características de las heparinas de bajo peso molecular emergencias 2002; 14: S38-S41
8. Sephton V, Farquharson G, et al. A Longitudinal Study of Maternal Dose Response to Low Molecular Weight Heparin in Pregnancy *Obstet Gynecol* 2003;101:1307–11.
9. Bates S, Greer I et al. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy (*Chest* 2004; 126:627S–644S)
10. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD006780

11. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue
12. Marc A. Rodger, Marc Carrier, Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. 2014; 123 (6):822-828
13. Ferreira G, Revisión sistemática y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación Rev Esp Cardiol. 2011; 64:688-96 -
14. Mello G, Parretti E. Low-Molecular-Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of Preeclampsia and Restores the Physiological Vascular Changes in Angiotensin-Converting Enzyme DD Women *Hypertension*. 2005; 45:86-91
15. Rey E, P. Garneau P Dalteparin for the prevention of recurrence of placental mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7: 58–64
16. Gris J, Chauleur c Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia *Thrombosis and Haemostasis* 106.6/2011
17. Martinelli I, Ruggerenti P, et al Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial (*Blood*. 2012; 119(14):3269-3275)
18. Kingdom J, Walker M Unfractionated heparin for second trimester placental insufficiency: a pilot randomized trial *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 1483–1492