



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL**

**Título:**

**“EXPLICACIÓN GENÉTICA DEL USO DE HEPARINA EN  
PACIENTES CON FALLA DE IMPLANTACIÓN”**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:**

**BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES FLORES MANZUR**

**Profesor Titular del Curso:**

**DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES**

**Asesor de Tesis:**

**DR. JOSÉ MANUEL LOZANO SÁNCHEZ MSc.**

**CIUDAD DE MÉXICO 2023**





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. ENRIQUE JUAN DÍAZ GREENE  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
HOSPITAL ÁNGELES PEDREGAL  
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

---

DR. HÉCTOR SALVADO GODOY MORALES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
HUMANA  
HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

---

DR. RADAMÉS RIVAS LÓPEZ  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
HUMANA  
HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

---

DR. JOSÉ MANUEL LOZANO SÁNCHEZ MSc.  
ASESOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
ANDROLOGÍA

---

## ÍNDICE

1. Agradecimientos.....	6
2. Introducción.....	7
3. Marco teórico.....	9
Implantación embrionaria.....	9
Mecanismos de implantación embrionaria .....	10
Implantación embrionaria en FIV .....	13
Ventana de implantación.....	13
Falla de implantación recurrente .....	13
Causas de falla de implantación.....	14
Inmunología del embarazo.....	14
El sistema inmunitario y el fallo de implantación euploide .....	16
Complemento .....	17
Auto anticuerpos.....	20
Reproducción y Trombofilia .....	21
Thrombo Incode ® y salud reproductiva.....	21
Heparina de Bajo Peso Molecular .....	24
4. Pregunta de investigación.....	24
5. Justificación.....	25
6. Objetivos.....	25
7. Hipótesis.....	26
8. Material y Métodos.....	26
a. Tamaño de la muestra.....	26

b. Definición de unidades de observación.....	26
c. Definición del grupo control.....	26
d. Criterios de selección.....	27
• Criterios de inclusión.....	27
• Criterios de exclusión.....	27
• Criterios de eliminación.....	27
e. Definición de variables.....	27
f. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	28
9. Diseño del estudio.....	28
10. Análisis estadístico.....	29
a. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	29
11. Consideraciones éticas.....	30
12. Consentimiento informado.....	30
13. Cronograma de actividades.....	30
14. Resultados.....	30
15. Discusión.....	43
16. Conclusiones.....	45
17. Bibliografía.....	46

## AGRADECIMIENTOS

---

Dedico de manera especial esta Tesis de subespecialidad a mis papás por siempre ser el principal cimiento y apoyo para la construcción de mi vida profesional, y por sentar en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación constante.

A mi mamá por siempre estar ahí y tener las palabras correctas, pero sobretodo por no dejar que me rinda nunca, porque su fortaleza infinita me demuestra que todo lo que deseo lo puedo lograr. A mi papá, por siempre estar a mi lado, por nunca desesperarse cuando paso tiempos difíciles, y siempre escucharme y aconsejarme sabiamente. Por hacerme sentir y entender que soy capaz de todo y toda la perseverancia siempre tiene grandes recompensas.

A mi hermana, mi persona favorita, por siempre creer en mí y echarme porras 24/7, por que más que mi hermana eres mi mejor amiga, y mi ejemplo a seguir. A mi persona especial desde el día que nació, mi sobrino Edgar, por toda la luz y la alegría con la que llena mi corazón y por hacerme sentir muy amada siempre.

A mis amigas de la vida y a mis hermanos de la subespecialidad, porque de verdad creo que el destino nos juntó para hacer un proyecto muy grande juntos. Gracias Dan, Lalito por guiarme, escucharme, por ser mis manos derechas, por siempre estar conmigo, y nunca dejarme caer. Les agradezco por todas esas risas, bailes, comidas, historias y trabajo juntos, por la sonrisa y amistad genuina que me han brindado.

Y sobre todo agradezco mi paciencia y resiliencia, pues estos 2 años han sido de los momentos más difíciles con los que he tenido que lidiar, tanto en un proceso personal, de aprendizaje y trabajo, pero recordando que el tiempo siempre avanza.

Con todo mi cariño para ustedes, María.

# INTRODUCCIÓN

---

Las relaciones materno embrionarias y materno fetales deberían considerarse sinérgicas, pues los intereses de la madre y el feto son concordantes: para engendrar un niño sano, la madre debe ser capaz de defenderse contra las agresiones que pudieran aparecer durante el embarazo y al feto le interesa tener una madre sana que pueda proporcionarle las sustancias y las células necesarias para su desarrollo y su futura adaptación al mundo. <sup>(1)</sup>

El embarazo es un proceso complejo e irreversible que comprende eventos discretos que incluyen: implantación, decidualización, placentación y finalmente, el nacimiento de la descendencia a través del proceso de parto. El éxito de cada proceso es fundamental para avanzar hacia la siguiente etapa <sup>(1)</sup>.

En el útero, la decidualización del endometrio permitirá la instauración de los diversos componentes del trofoblasto. El trofoblasto debe implantarse e invadir los vasos uterinos para asegurar la adecuada nutrición del feto. El trofoblasto, que expresa antígenos de histocompatibilidad específicos, está en el centro de los eventos, pues debe ser lo suficientemente agresivo para implantarse, pero deberá saber cuando detenerse para no perjudicar a la madre. El trofoblasto deberá atraer localmente los diversos efectores de la inmunidad innata y adquirida con los cuales interactúa <sup>(2)</sup>.

Durante años, se han realizado investigación extensa en cuanto a la relación embrión – útero, sin poder entenderla al cien por ciento. Estos eventos mencionados previamente, están coordinados principalmente por el estrógeno y la progesterona ovárica, pero el diálogo molecular que se origina localmente en la madre, el embrión o ambos, que dirigen las transacciones cronológicas ordenadas entre estos eventos no se aprecian completamente <sup>(1)</sup>. Este proceso está gobernado por factores moduladores endocrinos, paracrinos, y autocrinos, tanto de origen materno como embrionario <sup>(3)</sup>.

La reproducción humana está lejos de ser perfectamente eficiente. Sólo 50-60% de todas las concepciones avanzan más allá de la semana 20 de gestación. Entre las diferentes causas, la falla en la implantación es la principal, con aproximadamente 75% de las pérdidas del embarazo, por lo que en general llevan un proceso secuencial <sup>(4)</sup>.



La implantación es el proceso por el que el embrión, en etapa de blastocisto, se introduce en el endometrio. Después de la fecundación, el embrión es transportado a través de las salpinges y llega a la cavidad del útero para hacer contacto con el revestimiento epitelial del endometrio, que expresa integrinas, favoreciendo la adhesión del blastocisto. Posteriormente el producto de la concepción se introduce en el estroma endometrial y el sitio inicial de penetración es recubierto por epitelio <sup>(5)</sup>.

La implantación o nidación embrionaria es el factor limitante más importante de la reproducción humana que necesita de un embrión competente y un endometrio receptivo, así como el establecimiento de un proceso crucial, denominado “estrecho diálogo endometrio – embrión”. Requiere de una interacción recíproca presente entre el blastocisto, con su propio programa molecular de crecimiento y diferenciación celular, y el endometrio, siendo un órgano dinámico que exhibe un corto período de receptividad llamado “ventana de implantación”<sup>(5)</sup>.

El sistema inmune contribuye a la calidad del microambiente necesario para la implantación. Como este microambiente se modifica durante el embarazo, el sistema inmune es capaz de presentar reacciones opuestas, en función del momento del embarazo, como reacciones inflamatorias durante la implantación, luego antiinflamatorias hasta el final del embarazo, y de nuevo, fenómenos inflamatorios para preparar y desencadenar el trabajo de parto <sup>(2)</sup>.

La ventana de implantación es un lapso de tiempo limitado, en el cual el estado de competencia del blastocisto se superpone al estado receptivo del útero. Si esta coordinación se encuentra desfasada, la implantación falla o se vuelve defectuosa. En los seres humanos, la concepción natural por ciclo es deficiente y se considera que el 75% de los embarazos fallidos se deben a una falla en la implantación <sup>(1)</sup>.

Los fallos repetidos en fecundación in vitro constituyen un reto en los tratamientos de fertilidad, sobre todo en ciclos con embriones de buena calidad, donde el endometrio parece ser la causa del fracaso reproductivo. Estos hechos han motivado un interés creciente en investigación de los biomarcadores involucrados en la receptividad endometrial, identificados, hasta la fecha, como un gran número de mediadores

moleculares que incluyen: moléculas de adhesión, citosinas, mucinas, prostaglandinas, factor de complemento y estudios de la inmunología humana <sup>(6)</sup>.

El objetivo de esta investigación fue: describir las características clínicas, inmunológicas y alteraciones en el complemento, así como alteraciones trombofílicas presentes en pacientes con falla de implantación y de esta manera buscar dar un tratamiento asertivo que permita lograr un embarazo viable en este tipo de pacientes atendidas en la consulta privada de biología de la reproducción humana.

## **MARCO TEÓRICO**

---

### **IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA**

En el proceso de reproducción, el óvulo fecundado es transportado hacia la cavidad uterina para su implantación en el endometrio <sup>(7)</sup>.

La implantación es un proceso progresivo en el que el embrión se aproxima y adhiere al endometrio materno, para invadirlo. Para que el blastocisto se fije al endometrio materno requiere de un endometrio receptivo, de un embrión normal y funcional en el estado de blastocisto y de un diálogo o comunicación cruzada entre estos dos organismos, que son diferentes inmunológica y genéticamente <sup>(7)</sup>.

La implantación embrionaria es una secuencia de interacciones bioquímicas y físicas entre el embrión y el útero, que lleva a la formación de un contacto celular íntimo y especializado entre el trofoblasto embrionario y el endometrio materno. La implantación solamente se podrá llevar a cabo durante la ventana de implantación, fuera de la misma el endometrio debe ser indiferente o aún hostil al embrión <sup>(7)</sup>.

La implantación del blastocisto se parece en alguna forma a la invasión de los tumores malignos, pues inmunológicamente hay una estrategia similar a la migración celular, se destruye algo del tejido del huésped, hay erosión vascular, nueva vascularización, cierto proceso de reparación y tolerancia de células antigénicamente extrañas <sup>(8)</sup>.

En forma parecida a las células tumorales, las células citotrofoblásticas humanas (CTB) son constitutivamente invasivas. Las CTB obtenidas de abortos segregan metaloproteinasas (MPMs), tales como las gelatinasas 72 y 92kDA, responsables de su poder invasivo. Mientras tanto, los inhibidores de las MPM llegan a abolir dicha invasión. La invasión trofoblástica también es controlada por señales endometriales, efecto debido a citoquinas y otras proteínas deciduales, y por constituyentes de la matriz extracelular (MEC) <sup>(7)</sup>.

## MECANISMOS DE IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

En un embarazo natural, una vez que el óvulo ha sido fecundado en las trompas de Falopio, se activa el genoma del embrión y comienza la división celular. El embrión avanza hacia el útero en forma de mórula y llega en forma de blastocisto. A partir de aquí comienza la implantación embrionaria <sup>(3)</sup>.

El proceso de implantación, puede ser dividido en 4 fases: pre contacto, aposición, adhesión e invasión.

1. Fase de pre contacto: El blastocisto toma posición dentro de la cavidad uterina sobre el tejido endometrial. Permanece inmóvil, pero se orienta con el polo embrionario hacia el endometrio para permitir más adelante la adecuada formación de la placenta <sup>(5,6)</sup>.
2. Fase de aposición: La membrana plasmática de las células trofoblásticas y de las células epiteliales uterinas se encuentran yuxtapuestas y separadas por una mínima distancia. Durante este periodo el blastocisto está íntimamente conectado con estas células uterinas que dejan su forma sobre las membranas celulares del trofoblasto. Ocurre entre el quinto y octavo día del desarrollo embrionario, donde el blastocisto comienza a situarse y buscar un lugar en el útero donde adherirse o implantarse, siendo el sitio más frecuente en humanos en el fondo uterino y un tercio superior del a cara posterior uterina <sup>(8)</sup>. Orienta su masa celular interna en el polo en el que el trofoectodermo se va a adherir al epitelio endometrial, de forma

inestable, iniciando el diálogo bioquímico entre el embrión y las células endometriales <sup>(9)</sup>.

El blastocisto entra en contacto con la superficie luminal del endometrio y establece contacto con los pinópodos. La unión del endometrio y el embrión es tan íntima que resiste al desprendimiento por el flujo uterino <sup>(9)</sup>.

3. Fase de adhesión: La adhesión es el resultado de los cambios moleculares en la superficie del trofoblasto y del endometrio. El blastocisto necesita romper la zona pelúcida para lograr la implantación <sup>(8)</sup>.

Diversas sustancias señalizadoras paracrinas locales desencadenan una unión más fuerte, auxiliando en la fijación del blastocisto. Entre las moléculas de adhesión más relevantes en el proceso de implantación se encuentran las integrinas, presentando una expresión elevada en la mayoría de los tejidos placentarios. La adhesión dura pocas horas, y es el momento en que el endometrio pasa de un estado no receptivo a receptivo <sup>(3)</sup>.

4. Fase de invasión: El objetivo principal en la implantación es asegurar que las células trofoblásticas se anclen firmemente en el estroma endometrial. El blastocisto penetra la capa epitelial e invade el estroma, poniendo en contacto las células del trofoblasto con la decidua y del estroma desencadenando en la madre una respuesta inmunológica, fundamental para la inmunotolerancia, participando el sistema de histocompatibilidad HLA, citosinas producidas por los T Helper, así como las células natural killer uterinas con sus receptores killer – cell – immunoglobulin like receptors. Las células del estroma endometrial sufren decidualización, al establecer relación con la vascularización materna <sup>(3)</sup>.

## IMPLANTACIÓN

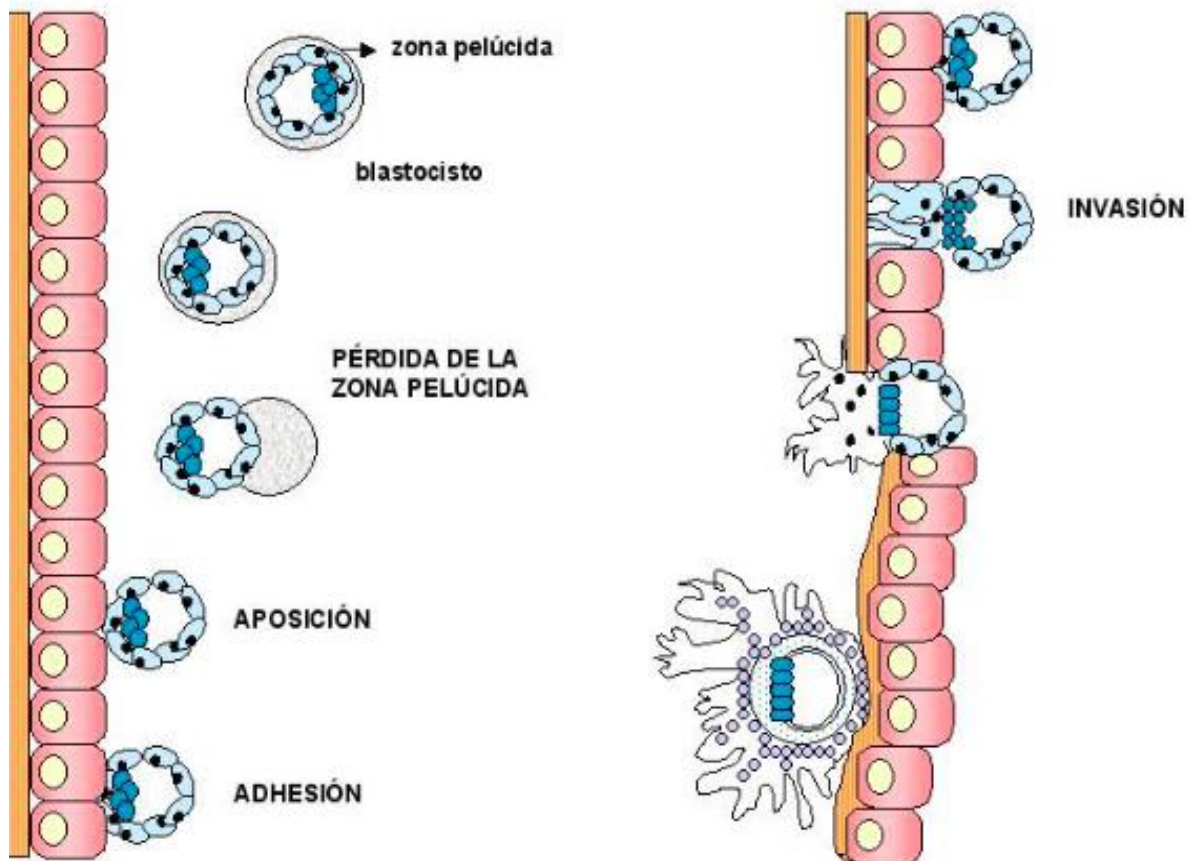


Figura 1. Distintas fases del proceso de implantación en el blastocisto humano: pérdida de la zona pelúcida (pre contacto), aposición, adhesión e invasión.

Una vez que ocurre la penetración del blastocisto en el endometrio, comienza el proceso de desarrollo del embrión, el cual se convertirá posteriormente en un feto, completando su desarrollo hasta el momento del parto. Puede parecer sencillo que un embrión en su fase de blastocisto se implante en el endometrio materno, sin embargo, es un proceso de gran complejidad que aún no se conoce por completo<sup>(3)</sup>.

## IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA EN UNA FERTILIZACIÓN IN VITRO

En un proceso de Fertilización in Vitro (FIV), la implantación es uno de los momentos más delicados y cruciales para conseguir embarazo. Al no poder controlar esta fase externamente, se debe tener control sobre varios factores que podrían incrementar la probabilidad de tener éxito en la implantación del embrión <sup>(10)</sup>.

Dentro de los factores que participan en la implantación embrionaria en un ciclo de FIV, están: una preparación endometrial adecuada, receptividad endometrial, calidad embrionaria, momento preciso de la transferencia, embrión con potencial evolutivo y la sincronía entre todos los factores previamente mencionados <sup>(10)</sup>.

La edad de la paciente no debería afectar la capacidad del endometrio para recibir al embrión, pero influye en gran medida en la calidad y vitalidad de los embriones <sup>(10)</sup>.

Aun que los tratamientos de reproducción asistida se han desarrollado mucho en los últimos años, las tasas de gestación y de implantación siguen estando por debajo de las expectativas <sup>(10)</sup>.

## VENTANA DE IMPLANTACIÓN

La ventana de implantación corresponde al momento ideal para la implantación del embrión, ya que el endometrio presenta las características óptimas para ello. Normalmente, esta ventana de implantación tiene lugar entre los días 19 y 21 del ciclo menstrual. La anidación del embrión únicamente tendrá lugar cuando el endometrio sea receptivo <sup>(11)</sup>.

## FALLA DE IMPLANTACIÓN RECURRENTE

La falla de implantación recurrente es un dilema diagnóstico controvertido y mal entendido. Se define como una implantación embrionaria fallida, donde la gonadotropina

coriónica humana se encuentra en rango negativo, después de 3 ciclos de FIV con óvulos propios o tras 2 ciclos de ovo donación, a pesar de que se hayan transferido embriones de adecuada calidad, sin problemas evidentes en el útero y sin problemas técnicos durante las transferencias embrionarias <sup>(11)</sup>.

La American Society for Reproductive Medicine no ha publicado criterios específicos. Un problema crítico con estas definiciones es que hay muchos factores importantes que influyen en el éxito de la implantación que no se contabilizan, incluidos los ovocitos y útero, edad, duración de la infertilidad, euploidia (y como se determinó), enfermedades sistémicas, problemas de estilo de vida (obesidad o fumar), anomalías estructurales uterinas, endometritis crónica y presencia de endometriosis <sup>(11)</sup>.

## CAUSAS DE LA FALLA DE IMPLANTACIÓN

En términos generales, las causas del fracaso de la implantación se pueden categorizar como embrionarias, maternas y asincronía endometrio – embrionarias <sup>(11)</sup>.

Sin embargo, la selección precisa de un embrión cromosómicamente normal por sí sola no produce tasas de embarazo completamente optimizadas; en más del 20% de los casos, un embrión cromosómicamente normal no da como resultado un nacimiento vivo <sup>(11)</sup>.

## INMUNOLOGÍA DEL EMBARAZO

Existen importantes adaptaciones inmunológicas que permiten a la madre aceptar y nutrir el concepto semiallogénico. Aunque el número circulante de células asesinas naturales (NK) es probablemente normal durante el embarazo, la actividad citolítica de estas células disminuye. El número circulante de células fagocíticas es normal o aumenta ligeramente durante el embarazo, pero sus características de adhesión y quimio tácticas pueden estar deprimidas <sup>(12)</sup>.

Los niveles de complemento permanecen normales o aumentan un poco durante el embarazo. En particular, aumentan C3 y C4, probablemente debido a la producción de proteínas hepáticas estimuladas por estrógenos. La actividad del complemento CH50, es normal o ligeramente aumentada durante el embarazo <sup>(12)</sup>.

Las respuestas y la producción de anticuerpos permanecen normales durante el embarazo y el número de células B y células plasmáticas circulantes es normal. Diversos estudios demuestran que los niveles circulantes de IgG, IgM e IgA durante el embarazo son comparables a los del estado no gravídico <sup>(12)</sup>.

Los números circulantes de linfocitos T en mujeres embarazadas, son comparables a los de mujeres no embarazadas. Sin embargo, hay una disminución en la proporción de células CD4+, lo que quizás resulte en algún grado de supresión de la actividad inmunológica. La gonadotropina coriónica humana y la progesterona también suprimen la proliferación linfocítica. Los linfocitos tratados con progesterona producen un factor soluble que favorece la síntesis de prostaglandinas de la ser E por parte de los linfocitos. A su vez, estas prostaglandinas pueden influir en la actividad de las células Natural Killer, y en la actividad de las células T, al disminuir la producción de interleucina 2 de las células T <sup>(12)</sup>.

A pesar de la evidencia in vitro de que el embarazo es un estado inmunosuprimido, hay poca o ninguna evidencia clínica de que la mujer embarazada esté significativamente inmunodeprimida. A fin de cuentas, la función inmunológica materna permanece prácticamente intacta durante el embarazo y es comparable a la de la mujer no embarazada <sup>(12)</sup>.

Se ha demostrado que la activación del complemento juega un papel central en la pérdida del embarazo asociado con anticuerpos anti fosfolípidos. Lynch y colaboradores, han demostrado que el aumento en la activación del complemento en el embarazo temprano, se asocia con un mayor riesgo de posterior desarrollo de trabajo de parto prematuro <sup>(13)</sup>.



## EL SISTEMA INMUNITARIO Y EL FALLO DE IMPLANTACIÓN EUPLOIDE.

Entre las posibles causas inmunitarias del fracaso reproductivo se encuentran los desequilibrios en las células auxiliares de los linfocitos T. Estos linfocitos auxiliares (TH) expresan CD4 y se caracterizan comúnmente por el tipo de citoquinas que secretan y su influencia en la inmunidad mediada por células <sup>(14)</sup>.

Hay dos clases amplias de linfocitos T auxiliares: TH1 y TH2. Las citosinas TH1 generalmente se consideran pro inflamatorias e incluyen Interferón G, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) e interleucinas 1,2,12,15 y 18. Las acciones pro inflamatorias de las citoquinas TH1 son contrarrestadas por las citoquinas TH2, como las IL 4,5,6, 10, 13 y factor estimulante de colonias de granulocitos – macrófagos <sup>(14)</sup>.

El embarazo se acompaña de un cambio en la proporción de citoquinas TH2 a TH1 y se considera un estado TH2 dominante. De hecho, puede ser necesaria una fuerte respuesta TH2 para disminuir la respuesta TH1 en el útero y mantener el embarazo <sup>(14)</sup>.

La dominancia TH2 que se encuentra al principio del embarazo es inducida por el aumento de los niveles de progesterona. Además de aumentar la secreción de citoquinas TH2, la progesterona inhibe la secreción de citoquinas TH1. Los esfuerzos para mejorar los resultados alterando favorablemente el entorno TH1-TH2 se complican por una serie de factores. Es muy importante reconocer que antes de la concepción no existen diferencias detectables en el sistema inmunitario de las mujeres que tienen dominancia TH2 normal en comparación con aquellas que tienen dominancia TH1 adversa. De hecho, es normal que TH1 domine en el intervalo preimplantacional. Por lo tanto, no se pueden realizar pruebas de detección con anticipación para predecir el desequilibrio en una gestación futura <sup>(14)</sup>.

La falta de pruebas de detección eficaces y la asociación relativamente fuerte de dominancia TH1 anormal han llevado a algunos investigadores a buscar terapias inmunológicas para mejorar los resultados en estos entornos <sup>(14)</sup>.

## COMPLEMENTO

El complemento (C) es un componente humoral del sistema inmunitario innato que contribuye a la defensa del huésped neutralizando los agentes infecciosos, eliminando inmunocomplejos y limpiando las células apoptóticas y necróticas. La función protectora se logra a través de la acción de productos biológicamente activos que se liberan como resultado de la activación de C y ejercen sus efectos aumentando la fagocitosis, causando citotoxicidad celular y promoviendo inflamación. Además, el sistema de complemento juega un papel importante en el puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, ya que su activación es fundamental para el desarrollo de la inmunidad adaptativa <sup>(15)</sup>.

El complemento es un sistema versátil organizado para brindar protección contra una variedad de objetivos utilizando diferentes moléculas de reconocimiento que detectan la señal de peligro proveniente de agentes extraños y alterados y activan las vías de activación clásica, de lectina y alternativa <sup>(15)</sup>.

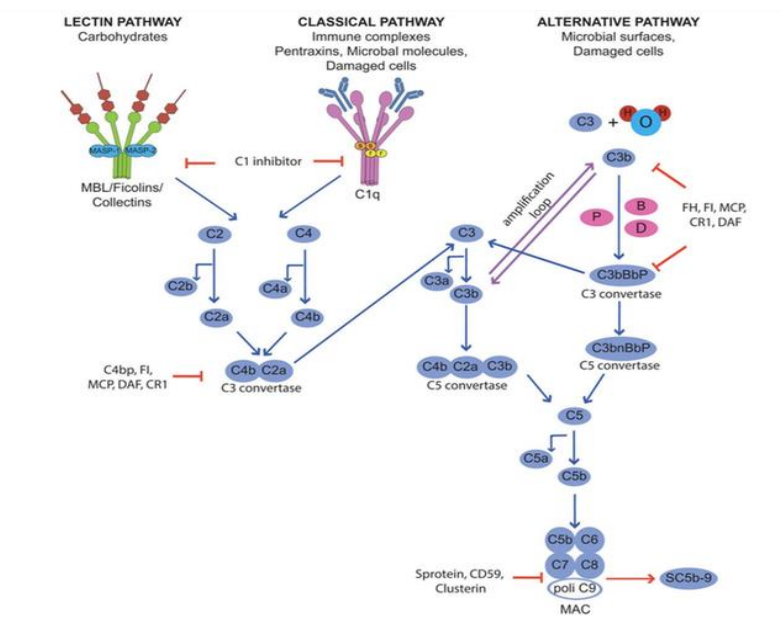


Figura 2. Activación de la cascada del complemento a través de las vías clásica, lectina y alternativa, y su control por reguladores e inhibidores.

El sistema del complemento juega un doble papel en el embarazo ejerciendo efectos tanto protectores como dañinos a nivel placentario. La activación del complemento en la interfaz feto – materna participa en la protección contra agentes infecciosos y ayuda a eliminar las células apoptóticas y necróticas. La implantación embrionaria es un verdadero desafío para el sistema inmunitario materno que se enfrenta a los antígenos paternos expresados en el embrión y el feto, y, sin embargo, no genera una respuesta inmunitaria que provoque su rechazo, como ocurriría con los trasplantes de órganos incompatibles <sup>(16)</sup>.

El sistema de complemento, ha llamado mucho la atención como candidato patógeno de complicaciones autoinmunes y no autoinmunes del embarazo y biomarcador subrogado para estratificar el riesgo obstétrico en la población general de mujeres embarazadas. Ha llamado especialmente la atención en los últimos años por su participación en los cambios fisiológicos que ocurren en la placenta <sup>(16)</sup>.

El sistema de complemento está presente en la sangre materna que circula en el espacio intervilloso y puede ser activado por restos celulares de trofoblastos y posiblemente por complejos inmunitarios que se han detectado en embarazos sanos <sup>(17)</sup>. Se han informado niveles más altos de MBL, C4 y C3 y de los productos de activación C4d, C3a y SC5b-9 en mujeres embarazadas en comparación con controles no embarazadas <sup>(18)</sup>, mientras que los niveles circulantes de C1q no fluctúan y se mantienen relativamente bajos, pero estables durante el embarazo normal <sup>(19)</sup>.

El C1q sintetizado localmente contribuye a la remodelación vascular fisiológica de las arterias espirales caracterizada por la pérdida de células musculares lisas y la transformación en grandes vasos dilatados. La activación del complemento provocada por el proceso inflamatorio inducido por la implantación del embrión puede dañar el trofoblasto y otras células deciduales que pueden provocar complicaciones en el embarazo si las células no están protegidas por los reguladores del complemento C55, CD46 y CD59 expresados en la superficie celular. Sin embargo, la activación descontrolada del complemento induce alteraciones placentarias que resultan en

resultados adversos del embarazo. Esto puede ocurrir en condiciones patológicas caracterizadas por la localización placentaria de anticuerpos fijadores del complemento dirigidos contra la glicoproteína 1 beta 2, como en pacientes con síndrome anti fosfolípido, o inmunocomplejos circulantes depositados en la placenta, como en pacientes con lupus eritematoso sistémico <sup>(16)</sup>.

Durante el embarazo en mujeres sanas, se produce un aumento gradual de las cifras de C3, C4 y CH50. En las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) embarazadas, se observa un descenso de C3, C4 o CH50, ayudando a diferencia entre una agudización del LES versus una complicación del embarazo <sup>(16)</sup>.

Se han informado datos contradictorios sobre los niveles circulantes de los componentes C y la actividad C en mujeres con pérdida temprana del embarazo. Mientras que en un estudio se encontraron niveles elevados de C3 y C4 y se propusieron como predictores de pérdida fetal <sup>(20)</sup>, en otro estudio se documentó hipocomplementemia en mujeres con abortos espontáneos recurrentes <sup>(21)</sup>. Curiosamente, una disminución significativa en la expresión placentaria de los reguladores de C después del aborto espontáneo, reafirma la importancia de inhibir la activación de C para asegurar un embarazo exitoso. La activación local de C está respaldada por el hallazgo de depósitos de C4d documentados por análisis inmunohistoquímicos de la placenta de mujeres con abortos espontáneos recurrentes. Se ha estimado que aproximadamente el 20% de las pérdidas prematura de embarazo que de otro modo no se explicarían se deben a la hipocomplementemia <sup>(16)</sup>.

La medición de los niveles de C se realiza de forma rutinaria en muchas clínicas conjuntas de obstetricia/reumatología para controlar los embarazos con APS, pero la hipocomplementemia no parece ser un marcador confiable para predecir la pérdida del embarazo en estas pacientes. Se han propuesto métodos más sofisticados y sensibles para monitorear la activación de C, como es el caso de los productos de división de C unidos a células. El informe reciente de un mayor porcentaje de linfocitos B, eritrocitos y plaquetas C4 positivos en pacientes con manifestaciones obstétricas y trombóticas en comparación con los controles sugiere que este ensayo puede ser una herramienta

interesante para explorar la activación de C en mujeres embarazadas con APS o LES (16).

El tratamiento preventivo con anticuerpos neutralizantes u otros reactivos destinados a controlar la activación de C es un enfoque terapéutico prometedor en el SAF. De hecho, se demostró que la heparina utilizada actualmente como tratamiento de elección para mujeres embarazadas con SAF junto con dosis bajas de aspirina inhibe la activación de C y previene la unión celular de  $\beta$ 2GPI como resultado de la interacción con el sitio de unión de heparina ubicado en DV. Es muy probable que C esté involucrado en el resultado adverso del embarazo observado en pacientes con LES, una enfermedad prototípica mediada por C. Actualmente, los obstetras solicitan la medición de los niveles de C para diferenciar entre nefritis y preeclampsia en pacientes con LES y proteinuria. Los niveles de C3 y C4 normalmente aumentan en pacientes con preeclampsia, mientras que las caídas en los niveles de C3 y C4, junto con un título de anti-dsDNA en aumento, se asocian más probablemente con exacerbaciones de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de muchos estudios realizados para identificar predictores de resultados adversos en embarazos con lupus, no hay datos claros que respalden la asociación entre la fluctuación de los niveles de C y el brote de la enfermedad durante la gestación (16).

## AUTOANTICUERPOS

Otro aspecto del sistema inmunológico implicado en la implantación fallida está relacionado con la patología hematológica. El más prominente es el síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos (SAAF), donde el mecanismo propuesto es la invasión trofoblástica endovascular a normal en el embarazo temprano debió a la unión de los anticuerpos anti fosfolípidos a las células trofoblásticas y alteraciones del factor de crecimiento endotelial vascular con alteración de la formación de vasos sanguíneos. Múltiples estudios de casos y controles han observado una mayor prevalencia de anticuerpos anti fosfolípidos en mujeres con falla de implantación en comparación con sujetos de control (14).

En cuanto a las posibles terapias en caso de fracaso recurrente de la implantación, tanto la aspirina como la heparina se han explorado como tratamiento para los anticuerpos anti fosfolípidos, basándose en gran medida en los datos que respaldan su uso en pacientes con pérdida recurrente del embarazo. La aspirina inhibe la agregación plaquetaria a través de los efectos antitromboxano y puede contrarrestar la hipercoagulación mediada por anticuerpos en el espacio coriódécidual. Se teoriza que la heparina ejerce sus efectos protectores al inhibir la unión de los anticuerpos de fosfolípidos, protegiendo así al trofoblasto de lesiones <sup>(14)</sup>.

## REPRODUCCIÓN Y TROMBOFILIA

Entre el 80 y el 90 % de los ciclos de FIV resultan en transferencia de embriones (TE), pero solo entre el 30 y el 40 % resultan en embarazo. Los mecanismos responsables de la alta tasa de fracaso de los procedimientos de reproducción asistida no están claros en gran medida e implican la implantación o la placentación sin éxito <sup>(14)</sup>.

El fallo de implantación en reproducción asistida es relativamente frecuente, y de hecho es la principal causa de fracaso de la FIV, a pesar de transferir embriones morfológicamente normales <sup>(14)</sup>.

El fracaso de la implantación puede reaparecer, y tres o más ciclos de FIV sin embarazo generalmente se consideran fracasos repetidos de FIV-TE <sup>(14)</sup>.

## THROMBO IN CODE ® Y SALUD REPRODUCTIVA

Trombofilia es la predisposición a desarrollar coágulos sanguíneos, y se produce como consecuencia de alteraciones en el sistema de coagulación. Se potencia durante el embarazo y en el puerperio por las propias características a favor de la coagulación presente en estas condiciones. Se pueden clasificar en: adquiridas y hereditarias, y afectan al 15% de la población general <sup>(22)</sup>.

La trombofilia en el embarazo puede ser trombofilia hereditaria o adquirida, puesto que existen factores genéticos y ambientales que influyen sobre el proceso de coagulación: puede aumentar el riesgo de desarrollar trombosis en la circulación, obstruyendo el flujo sanguíneo, ocasionando también trombosis a nivel de la placenta. Éste es el órgano que permite la irrigación del feto con la sangre materna, y los coágulos que se forman disminuyen el riego sanguíneo que llega al feto lo que puede desembocar en un aborto espontáneo <sup>(23)</sup>.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) durante el embarazo y el puerperio aumenta entre 9 y 34 veces en mujeres con trombofilia genética. Si una mujer tiene trombofilia, durante el embarazo se pueden crear micro coágulos a nivel de la placenta y disminuir el riesgo sanguíneo que llega al feto, pudiendo provocar un aborto <sup>(22)</sup>.

Las complicaciones del embarazo provocadas por la trombofilia pueden describirse como trombosis placentaria, formas graves de hipertensión durante el embarazo, desprendimiento prematuro de placenta y restricción del crecimiento intrauterino, lo que puede evolucionar a muerte fetal. Estas complicaciones representan cerca del 75% de las causas de morbilidad y mortalidad neonatal <sup>(22)</sup>.

Existen diversos estudios que han demostrado que la trombofilia hereditaria puede estar asociada a los abortos recurrentes. Tradicionalmente se estudian 2 variantes genéticas, el Factor V de Leiden y la Protrombina, pero existen otras variantes relacionadas con los abortos de repetición a tener en cuenta <sup>(22)</sup>.

Thrombo inCode ® Salud Reproductiva, es una prueba genética que analiza 12 variantes genéticas relacionadas con los abortos de repetición y la trombosis en el embarazo. En base a tu perfil genético y clínico, evalúa el peso de una posible trombofilia en los abortos de repetición, con el objetivo de establecer el tratamiento más adecuado para lograron embarazo con éxito <sup>(24)</sup>.

El resultado se obtienen por medio de un algoritmo matemático que permite la evaluación del riesgo de la paciente de tres formas: riesgo de que la paciente presente trombofilia asociada a la condición clínica actual (factores variables como el peso, tabaquismo, hábitos y estilo de vida); riesgo de la paciente en comparación con el riesgo de heterocigosidad del Factor V de Leiden, con el mismo perfil clínico y riesgo, con el mismo perfil clínico, teniendo en cuenta las variantes genéticas encontradas <sup>(22)</sup>.

Este estudio permite un análisis completo de las consecuencias genéticas ante el riesgo de trombofilia, y a su vez de pérdida recurrente del embarazo. Dentro de las características del estudio, es importante mencionar, que no es necesario que nuestra paciente esté en ayuno para realizar el examen, se requieren 5 mililitros de sangre total en tubo EDTA, con lo cual se realiza un estudio de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT – PCR) <sup>(22)</sup>.

Thrombo inCode ® Salud Reproductiva, está indicado en mujeres que presenten <sup>(22)</sup>:

- Pérdidas fetales o abortos espontáneos recurrentes
- Embarazada con trombosis venosa
- Pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales
- Pacientes con historial familiar de trombo embolismo venoso

El análisis de la trombofilia más común, que incluye el estudio de Factor V Leiden y la Protrombina, solo permite detectar al 11% de las pacientes. Thrombo incode ®, permite identificar una causa trombofílica en el 50% de las pacientes con abortos de repetición <sup>(23)</sup>.

Se ha demostrado que el análisis de una adecuada selección de variantes genéticas, validada en estudios científicos, aporta más información e identifica mejor a las pacientes con trombofilia que el análisis basado sólo en las 2 variantes del Factor V de Leiden y de la protrombina, tanto en tromboembolismo venoso como en abortos de repetición <sup>(23)</sup>.



Esta prueba permite personalizar tu tratamiento, incrementando tu probabilidad de tener un embarazo exitoso. Si el resultado del test indica que tus abortos están relacionado con un perfil genético trombofílico, el médico podrá valorar medidas preventivas, como la administración y el tipo de posología de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM), entre otras opciones. El uso de un test adecuado es fundamental para detectar qué mujeres pueden obtener un beneficio real de los fármacos que pueden prevenir la trombosis <sup>(23)</sup>.

## HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas, tanto las no fraccionadas como las de bajo peso molecular (HBPM), son anticoagulantes parenterales que se utilizan ampliamente para diversas enfermedades trombóticas. Es importante recordar que las heparinas no atraviesan la placenta y puedes ser usadas de manera segura en mujeres embarazadas <sup>(24)</sup>.

En mujeres embarazadas, se utiliza la heparina no fraccionada, debido al menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. Este tratamiento requiere inyecciones subcutáneas diarias durante un periodo prolongado, incluyendo el puerperio <sup>(24)</sup>.

El fracaso del embarazo es extremadamente angustiante para las parejas que desean tener hijos, y la preeclampsia y el síndrome HELLP, son las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y perinatal <sup>(24)</sup>.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

---

¿Cuál es la explicación genética del uso de heparina de bajo peso molecular en pacientes con falla de implantación?

## JUSTIFICACIÓN

---

El objetivo del estudio fue identificar la presencia de alteraciones del complemento, trombofilias, y presencia de genes relacionados con trombosis, en pacientes con falla de implantación recurrente. Es conocido que este tipo de pacientes, tienen una probabilidad anormalmente baja de embarazo por alteraciones distintas a un embrión y un endometrio de buena calidad, permitiendo proporcionar datos de pronóstico y tratamiento asertivo con manejo de suplementos y anticoagulantes, que puedan mejorar la implantación en transferencias posteriores, y de este modo lograr un embarazo viable.

## OBJETIVOS

---

### Objetivo primario

Identificar el beneficio del uso de la heparina de bajo peso molecular para mejorar la falla de implantación en pacientes con variantes genéticas protrombóticas.

### Objetivos secundarios

- Evaluar los factores de complemento alterados C3, C4, CH50 en pacientes con falla de implantación.
- Demostrar si existe una relación entre las alteraciones inmunológicas y la falla de implantación recurrente.
- Demostrar si existe una relación entre las trombofilias y la falla de implantación recurrente.
- Conocer la utilidad del estudio Thrombo InCode® para detección de las distintas variantes genéticas relacionadas con los abortos de repetición y la trombosis en el embarazo.
- Describir las indicaciones absolutas para el uso de anticoagulantes en pacientes con falla de implantación recurrente.
- Describir la dosis asertiva en el tratamiento con anticoagulantes en pacientes con falla de implantación recurrente.

## HIPÓTESIS

---

El uso de heparina de bajo peso molecular, mejora el pronóstico de ciclos de FIV, en pacientes con abortos de repetición o falla de implantación, sin embargo, la dosis indicada en las guías de práctica clínica, es una dosis sub terapéutica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

- Tamaño de la muestra

No tenemos conocimiento de reportes previos con las mismas características de nuestro estudio. Se analizó retrospectivamente, 16 pacientes a las que se les realizó estudios complementarios de C3,C4, CH50 y Thrombo InCode ®, para determinar la causa de la falla de implantación recurrente.

- Definición de las unidades de observación

Pacientes a las que se les realizaron estudios de sangre complementarios de C3,C4, CH50 y Thrombo InCode ®, para determinar la causa de la falla de implantación recurrente, en la consulta privada de reproducción asistida.

- Definición del grupo control

No existe grupo control, únicamente casos de pacientes a las que se les realizaron estudios de sangre complementarios de C3,C4, CH50 y Thrombo InCode ®, para determinar la causa de la falla de implantación recurrente, en la consulta privada de reproducción asistida.

- Criterios de Selección

- Criterios de inclusión

Mujeres con falla de implantación recurrente, con resultados alterados en pruebas de complemento (C3, C4 y CH50), así como identificación de las variantes genéticas alteradas para trombofilia, diagnosticado por medio del estudio Thrombo InCode ®.

- Criterios de exclusión

Pacientes sin alteraciones en las pruebas de complemento.

- Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes clínicos incompletos, pacientes que no aceptaron realizar los estudios complementarios.

- Definición de variables

Variable	Categoría	Unidad de Medición
Edad	Continua	Años
Peso	Numérica	Kilogramos
Talla	Numérica	Metros
IMC	Numérica	Kg/m <sup>2</sup>
Tabaquismo	Categórica	Sí/No
Menarca	Continua	Años
Ritmo	Categórica	Regular/Irregular
Gestas	Numérica	Número de gestas
Parto	Numérica	Número de partos
Cesárea	Numérica	Número de cesáreas

Aborto	Numérica	Número de abortos
Ectópico	Numérica	Número de ectópicos
Diagnóstico	Nominal	N/A
C3	Numérica	mg/dl
C4	Numérica	mg/dl
CH50	Numérica	mg/dl
Thrombo incode	Categórica	Positivo/ Negativo
Ácido acetilsalisílico	Categórica	Sí/No
Heparina	Categórica	Sí/No
Resultado de embarazo	Categórica	Positivo/Negativo

\*A pesar de que en ocasiones se considera que este tipo de escalas es continua, la naturaleza de sus valores es ordinal.

- Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Los datos demográficos y peri-operatorios fueron obtenidos del expediente clínico de las pacientes de la consulta privada de reproducción asistida.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, y retrospectivo basado en el análisis de expedientes de pacientes con falla de implantación recurrente, las cuales fueron sometidas a estudios complementarios de dos tipos: toma de muestra sanguínea para analizar alteraciones del complemento C3, C4 y CH50, así como estudio de variantes genéticas presentes en trombofilia, mediante el estudio Thrombo InCode ®.

Se analizaron las siguientes variables: i) edad de la paciente, ii) índice de masa corporal, iii) tabaquismo, iv) menarca, v) ritmo, vi) gestas, vii) parto, viii) cesárea, ix) aborto, x) ectópico, así como xi) diagnóstico. Dentro de las pruebas complementarias realizadas, evaluamos la cantidad presente de complemento C3, C4, CH50, así como el resultado positivo o negativo del estudio genético Thrombo InCode ®, y el número de genes asociados al estudio.

Se analizó el número de casos de pacientes, en quienes se identificó la alteración del complemento y/o presencia de trombofilia, donde se utilizó tratamiento anticoagulante con ácido acetil salicílico y heparina de bajo peso molecular y si presentaron resultado positivo de embarazo, posterior al tratamiento, medido con Gonadotropina coriónica humana, fracción beta de manera cuantitativa.

Finalmente se analizó, si el embarazo llegó a termino, la presencia de complicaciones, el número de blastocistos con los que cuentan las pacientes, el análisis de PGTA, y si la cavidad uterina fue tratada previamente.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

---

### Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Las variables continuas fueron sometidas a pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), las variables paramétricas se reportaron como media y desviación estándar; las no-paramétricas y ordinales como mediana, rango inter-cuartil, mínimo y máximo. Las variables categóricas y nominales se describen como frecuencias absolutas y relativas. Las pacientes se estratificaron en tres grupos: alteraciones del complemento, trombofilias o ambas. Las comparaciones entre variables se realizaron con un análisis multivariado, con correlación no paramétrica con P de Spearman.

Los datos se colectaron en una hoja de Excel y el análisis se realizó con JMP V16.0. Un valor de p dos colas de  $\leq 0.05$  se consideró como significativo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

---

El registro de expedientes clínicos se realizó únicamente con fines de investigación. En todo momento se respetó la autonomía y confidencialidad de las pacientes. Este estudio cumple las normas éticas recomendadas por la VII declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial (2002).

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

No aplica

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

---

ACTIVIDAD	FECHA
Búsqueda de información	1 al 30 de Mayo
Diseño del proyecto de investigación	1 al 25 de Junio
Evaluación por comités	25-30 de Junio
Recolección de datos	1 de Abril al 30 de Agosto del 2022
Análisis de resultados	1 al 15 de Septiembre del 2022
Redacción para publicación	A partir del 1 de Octubre del 2022

## RESULTADOS

---

- Características de la población

El total de las pacientes estudiadas fue una serie de casos de 16 pacientes, en medicina privada, que presentaban aborto recurrente o falla de implantación, a las cuales se les realizó el estudio Thrombo Incode®.

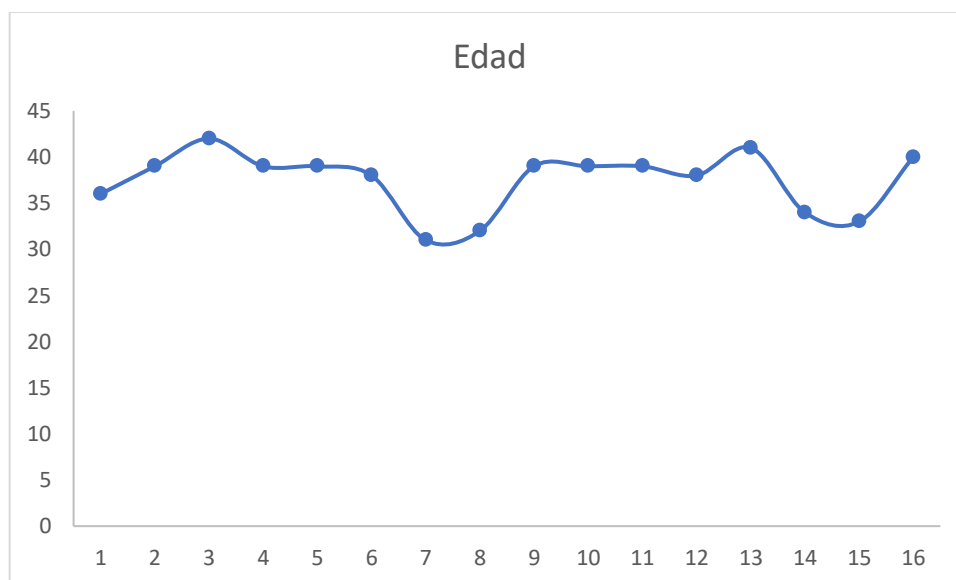
En la **Tabla 1**, se reportan las características demográficas de la población en general. La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 37 años, la edad mínima fue de 31 años y la edad máxima fue de 42 años, contando con 4 pacientes menores de 35 años y el resto de la población mayor de 35 años (13 pacientes). El peso promedio de las pacientes intervenidas fue de 67 kilogramos, con un peso mínimo de 51 kilogramos y máximo de 88 kilogramos. El índice de masa corporal promedio fue de 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Características demográficas de la población**

Característica	Valor
Edad (años)	37 (3.2)
Peso (kg)	67 (11.8, 60.7 – 73.4)
Talla (m)	1.62 (0.07)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 (4.05, 23.0-27.3)

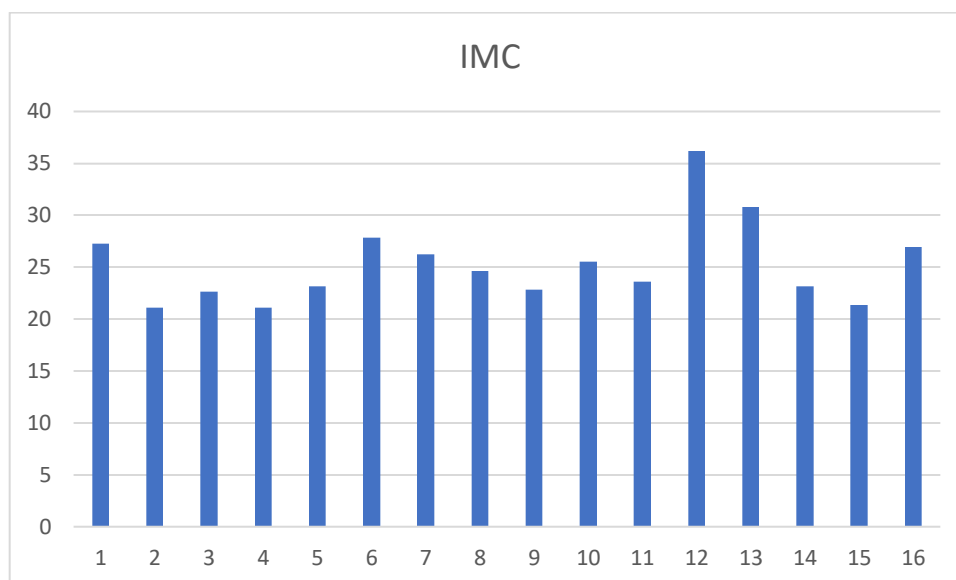
Valores expresados en: Media (Desviación estándar), Mediana (RIC, min – máx), Frecuencias absolutas (%).

**Figura 1. Edad en años**



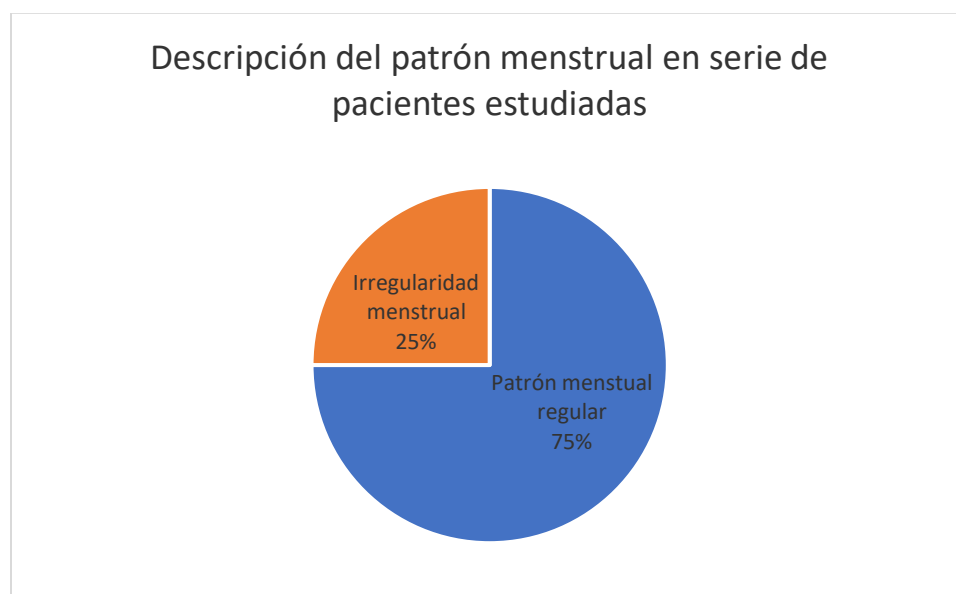


**Figura 2. Índice de Masa Corporal.**



Dentro de los antecedentes ginecoobstétricos de las pacientes encontramos: la edad promedio de la menarca fue de 11 años, con 12 pacientes que reportaron presencia de un patrón menstrual regular y únicamente 4 pacientes con irregularidad menstrual (Figura 3).

**Figura 3. Patrón menstrual**

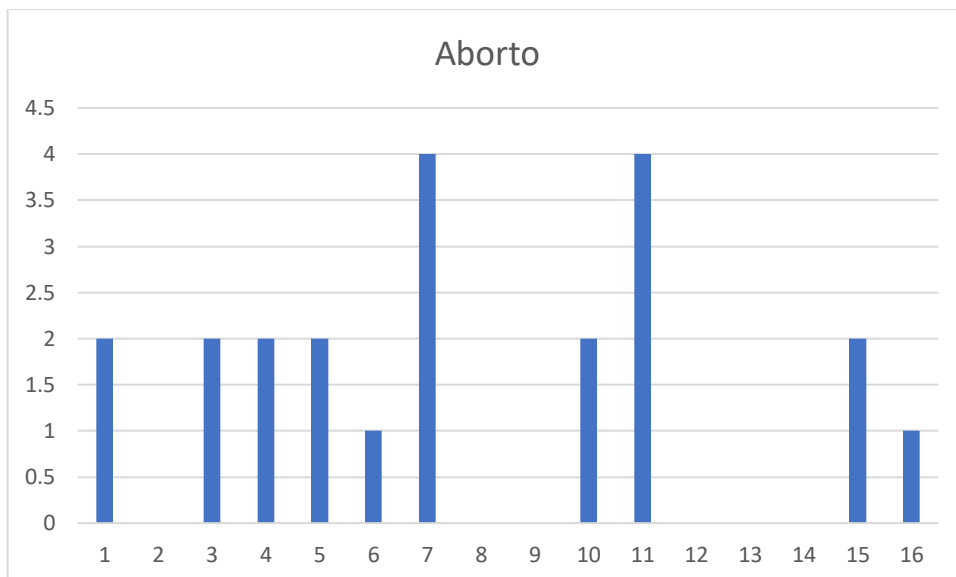


En cuanto al número de gestas, encontramos que 9 pacientes de esta serie son multigestas, 4 primigestas y únicamente 4 nuligestas (Figura 4). Encontramos presencia de abortos de repetición en nuestras pacientes, con un total de 22 abortos (Figura 5).

**Figura 4. Gestas**



**Figura 5. Antecedente de aborto.**

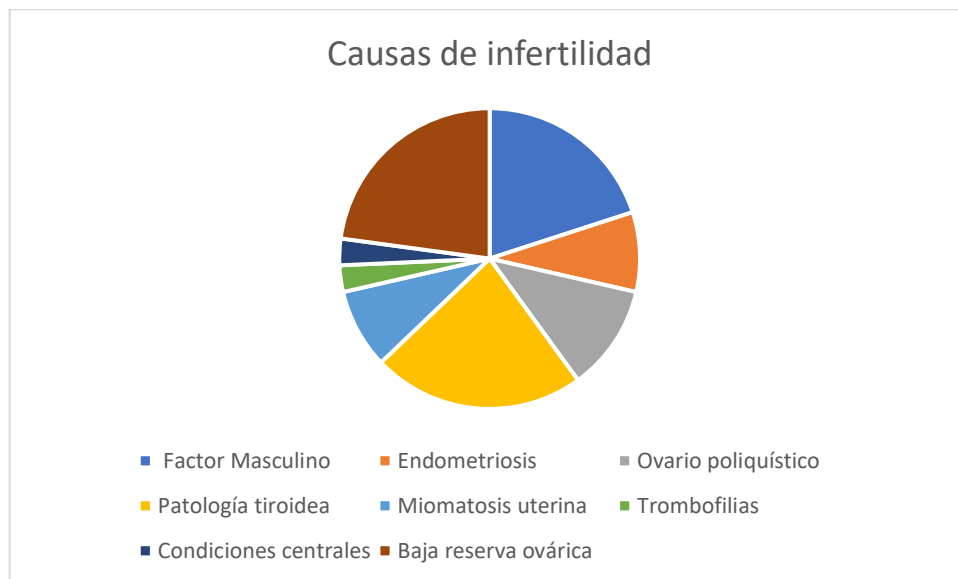


Se estudiaron las diversas causas por las que acudieron a consulta de infertilidad, encontrando presencia de factor masculino en 7 pacientes, Endometriosis en 3 casos, Síndrome de ovario poliquístico en 4 pacientes.

En cuanto a patología tiroidea, encontramos dos condiciones: Hipotiroidismo en 7 pacientes, así como 1 paciente con Tiroiditis. Se encontraron 3 pacientes diagnosticadas con miomatosis uterina.

Dentro del ramo de trombofilias encontramos 1 paciente con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. Se identificó también una paciente con hiperprolactinemia por presencia de un microadenoma hipofisiario y 8 pacientes con baja reserva ovárica (Figura 6). Todas las pacientes que requirieron corrección en factor masculino o factor uterino, estaban ya tratadas previo a realizar estudios de Thrombo Incode ®, y previo a tratamiento con manejo anticoagulante.

**Figura 6. Causas de infertilidad.**



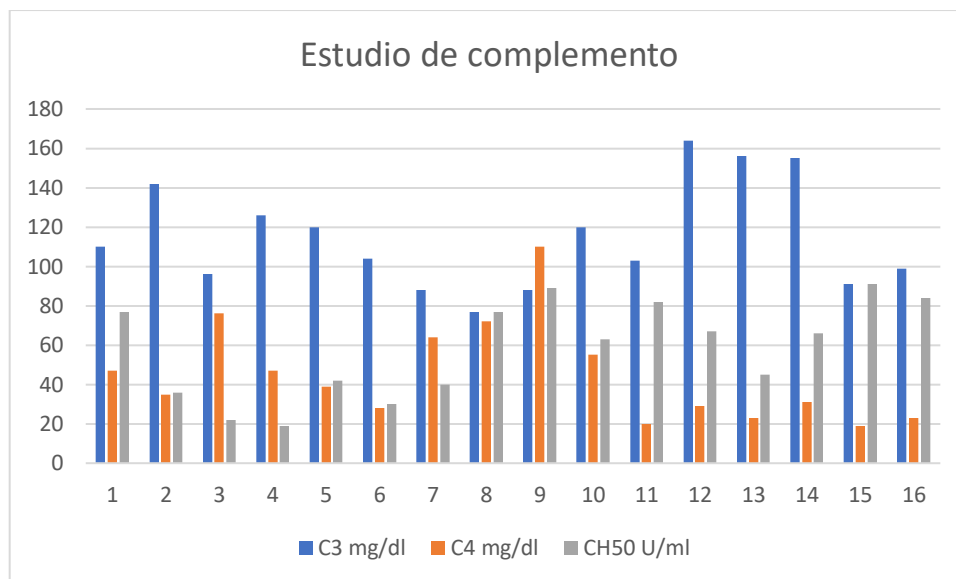
Se realizó el estudio del complemento, analizando C3, C4 y CH50, así como los genes asociados encontrados en el estudio Thrombo Incode ®, con los siguientes resultados, reflejados en la Tabla 2. El valor promedio que obtuvieron las pacientes en C3 fue de 114.9 mg/dl, C4 44.8 mg/dl, CH50 58.1 mg/dl. En cuanto al estudio de Thrombo Incode, encontramos que el promedio de genes asociados en pacientes con falla de implantación, y abortos recurrentes, es de 3, con un máximo de 5 genes y un mínimo de 1 gen.

**Tabla 2. Complemento C3, C4 y CH50.**

Característica	Valor
C3	114.9 (27.03,100.5 – 129.3)
C4	44.8(25.2, 31.4 – 58.3)
CH50	58.1 (24.5, 45.0 – 71.1)
Genes asociados	3 (1.08, 2.29 – 3.4)

Valores expresados en: Media (Desviación estándar), Mediana (RIC, min – máx), Frecuencias absolutas (%).

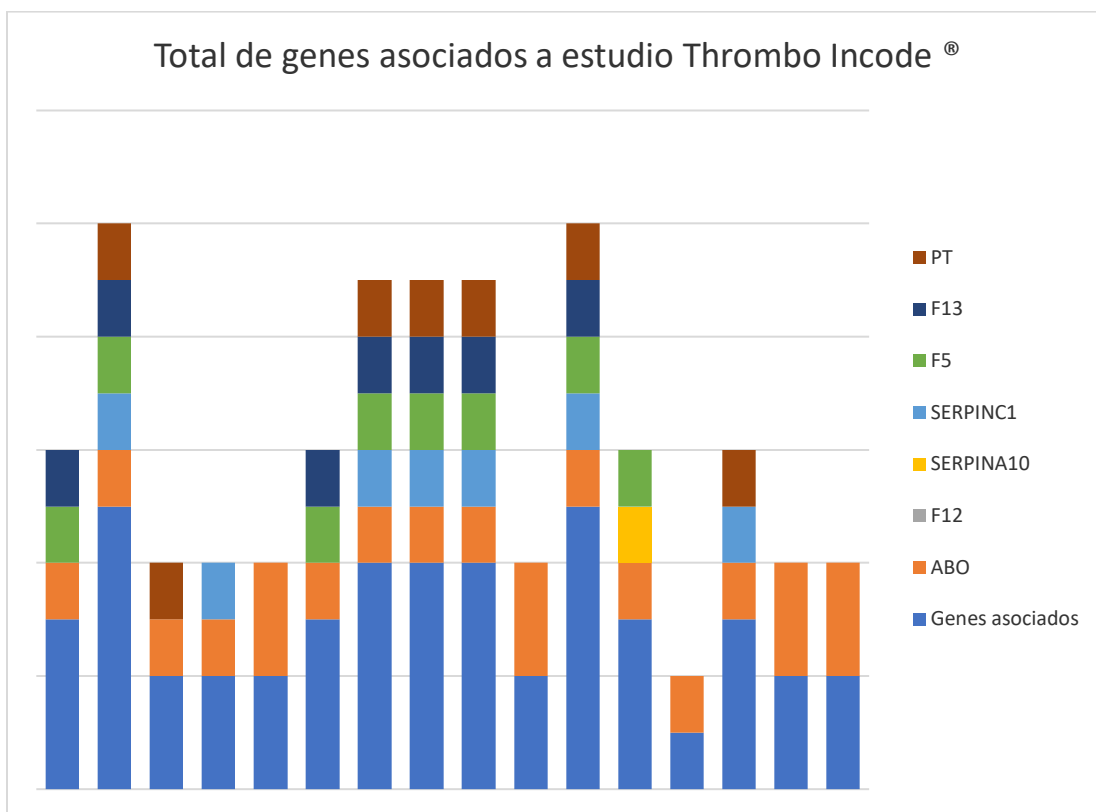
**Figura 7. Niveles de complemento C3, C4 y CH50.**



A todas las pacientes se les realizó el estudio de Thrombo Incode ®, encontrando la presencia de distintos genes asociados. En todas las pacientes se encontró la presencia de los genes ABO, ninguna con presencia de F12, 1 paciente con presencia del gen SER

PIN A10, 7 pacientes positivas para SER PIN C1, 8 pacientes positivas para F5, 7 positivas para F13 y 7 pacientes positivas para PT. Cabe resaltar que únicamente 1 paciente de 16 estudiadas tuvo la presencia de un solo gen positivo en el estudio, 6 pacientes con 2 genes asociados, 4 pacientes con 3 genes asociados, 3 pacientes con 4 genes asociados, y 2 pacientes con 5 genes asociados (Figura 8).

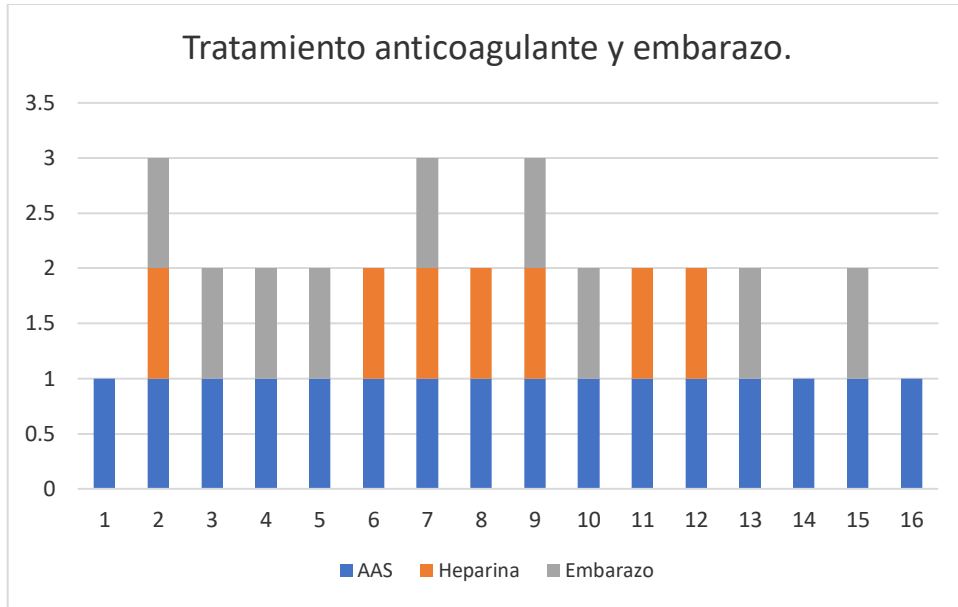
**Figura 8. Total de genes asociados a Thrombo Incode ®**



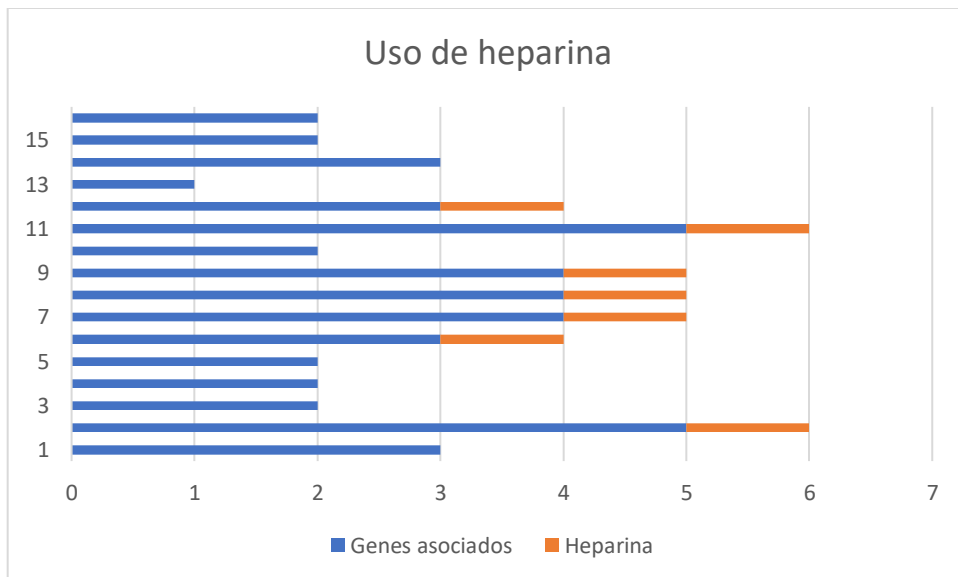
En la Figura 9, exponemos las pacientes que lograron un embarazo positivo posterior a la aplicación de tratamiento anticoagulante como Ácido acetil salicílico (ASA) y/o Heparina de bajo peso molecular (HBPM). A todas las pacientes se les dio ASA, 7 pacientes tuvieron tratamiento también con HBPM. Dentro del grupo de las pacientes que tuvieron prueba positiva de embarazo, 3 de ellas recibieron doble tratamiento anticoagulante, 6 pacientes tuvieron prueba positiva utilizando únicamente ASA,

siguiendo un criterio de aplicar HPBM en pacientes con más de tres genes positivos en el estudio de Thrombo Incode® (Figura 10).

**Figura 9. Tratamiento anticoagulante.**



**Figura 10. Genes asociados y uso de heparina.**



Como se mencionó anteriormente se realizó un análisis multivariado, realizando una correlación no paramétrica con P de Spearman, encontrando los resultados presentados a continuación, tomando en cuenta una P significativa con un resultado  $\leq 0.05$ .

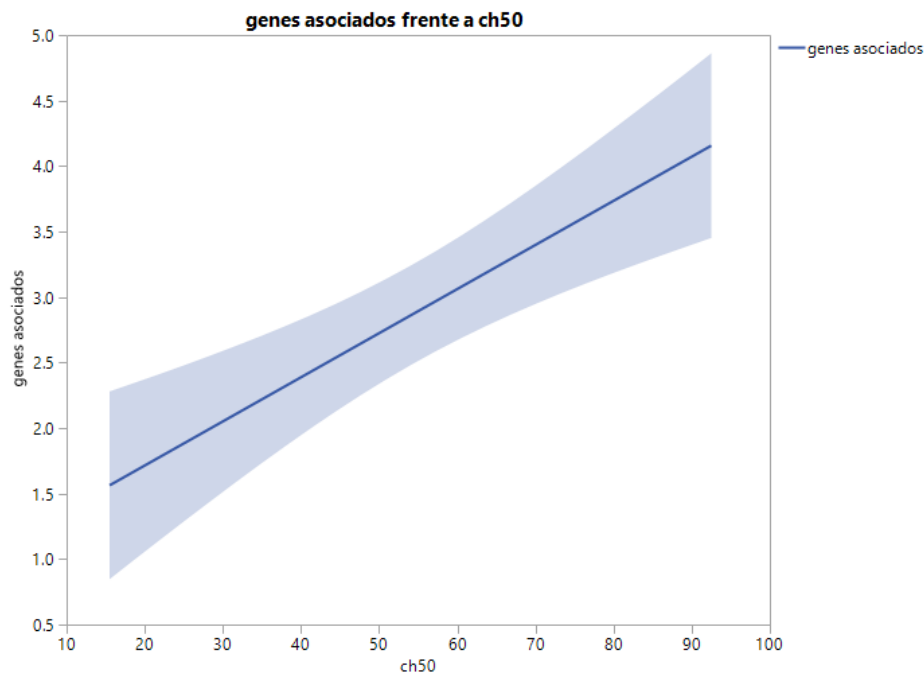
Probabilidad de correlación																									
	edad	Peso	Talla	IMC	Tabaquismo	menarca	Ritmo	gestas	parto	cesarea	aborto	ectopico	c3	c4	ch50	Tromboincode	genes asociados	aas	heparina	beta	termino	blastos	pgta	calidad	
edad	<.0001	0.5933	0.7498	0.6774	1.0000	0.9343	0.2105	0.9791	0.6377	0.0768	0.5935	1.0000	0.2428	0.8485	0.2014	1.0000	0.1492	1.0000	0.3674	0.4524	0.4537	0.1803	0.6650	0.8659	
Peso	0.5933	<.0001	0.0408	<.0001	1.0000	0.2081	0.0509	0.1101	0.3510	0.4188	0.1094	1.0000	0.0816	0.3136	0.5912	1.0000	0.1521	1.0000	0.6604	0.7157	0.1673	0.3557	0.4596	0.6264	
Talla	0.7498	0.0408	<.0001	0.9297	1.0000	0.7827	0.5260	0.1353	0.2450	0.5945	0.1077	1.0000	0.4803	0.7518	0.8089	1.0000	0.1747	1.0000	0.0643	0.1853	0.8845	0.4943	0.5880	0.9167	
IMC	0.6774	<.0001	0.9297	<.0001	1.0000	0.2331	0.0845	0.3687	0.7669	0.2201	0.3989	1.0000	0.1106	0.3195	0.7218	1.0000	0.4963	1.0000	0.5193	0.5954	0.0960	0.1214	0.4990	0.4990	
Tabaquismo	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	<.0001	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
menarca	0.9343	0.2081	0.7827	0.2331	1.0000	<.0001	0.2499	0.5990	0.6139	0.0776	0.1822	1.0000	0.2990	0.5084	0.7876	1.0000	0.4037	1.0000	0.9721	0.4238	0.5491	0.5005	0.0130	0.6139	
Ritmo	0.2105	0.0509	0.5260	0.0845	1.0000	0.2499	<.0001	0.2578	0.5816	1.0000	0.1424	1.0000	0.0042	0.4091	0.7473	1.0000	0.8009	1.0000	0.7889	0.1420	0.4168	0.9498	0.5816	0.5816	
gestas	0.9791	0.1101	0.1353	0.3687	1.0000	0.5990	0.2578	<.0001	0.0562	0.4570	<.0001	1.0000	0.1490	0.9225	0.8484	1.0000	0.9861	1.0000	0.8966	0.3225	0.2979	0.1704	0.5661	0.9697	
parto	0.6377	0.3510	0.2450	0.7669	1.0000	0.6139	0.5816	0.0562	<.0001	0.3343	0.0414	1.0000	0.0989	0.8064	0.3247	1.0000	0.3012	1.0000	0.2711	0.5850	0.2711	0.6306	0.8062	0.8062	
cesarea	0.0768	0.4188	0.5945	0.2201	1.0000	0.0776	1.0000	0.4570	0.3343	<.0001	1.0000	1.0000	0.8125	0.1253	0.4990	1.0000	1.0000	1.0000	0.6420	0.1302	0.1489	0.4400	0.3343	0.3343	
aborto	0.5935	0.1094	0.1077	0.3989	1.0000	0.1822	1.0000	0.0414	1.0000	<.0001	1.0000	1.0000	0.0989	0.8064	0.3247	1.0000	0.9670	1.0000	0.8259	0.4828	0.5654	0.2125	0.6512	0.7867	
ectopico	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	<.0001	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
c3	0.2428	0.0816	0.4803	0.1106	1.0000	0.2990	0.0042	0.1490	0.6641	0.8125	0.0989	1.0000	<.0001	0.0601	0.5240	1.0000	0.4276	1.0000	0.4914	0.9180	0.8953	0.4747	0.8579	0.6909	
c4	0.8485	0.3136	0.7518	0.3195	1.0000	0.5084	0.4091	0.9225	0.3247	0.1253	0.8064	1.0000	0.0601	<.0001	0.3525	1.0000	0.2697	1.0000	0.3989	0.2338	0.2104	0.6370	0.9341	0.5083	
ch50	0.2014	0.5912	0.8089	0.7218	1.0000	0.5912	0.8089	0.7218	1.0000	0.7876	0.7473	1.0000	0.5240	0.3525	<.0001	1.0000	0.0004	1.0000	0.3850	0.5277	0.2342	0.3717	0.3320	0.3320	
Tromboincode	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	<.0001	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
genes asociados	0.1492	0.1521	0.1747	0.4963	1.0000	0.1521	0.1747	0.4963	1.0000	0.4037	0.8009	0.9861	0.3012	1.0000	0.9670	1.0000	0.4276	0.2697	0.0004	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
aas	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
heparina	0.3674	0.6604	0.0643	0.5193	1.0000	0.6604	0.0643	0.5193	1.0000	0.9721	0.7889	0.8966	0.2711	0.6420	0.8259	1.0000	0.4914	0.3989	0.0400	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
beta	0.4524	0.7157	0.1853	0.5954	1.0000	0.4238	0.1420	0.3225	0.5850	0.1302	0.4828	1.0000	0.9180	0.2338	0.3850	1.0000	0.3801	1.0000	0.3543	<.0001	0.0487	0.4580	0.5858	0.5974	
termino	0.4537	0.1673	0.8845	0.0960	1.0000	0.5491	0.4168	0.2979	0.2711	0.1489	0.5654	1.0000	0.8953	0.2104	0.5277	1.0000	0.4037	1.0000	0.3745	0.0487	<.0001	0.5899	0.2711	0.2711	
blastos	0.1803	0.3557	0.4943	0.1214	1.0000	0.5005	0.9498	0.1704	0.6306	0.4400	0.2125	1.0000	0.4747	0.6370	0.2342	1.0000	0.1672	1.0000	0.7515	0.4580	0.5899	<.0001	0.6716	0.6716	
pgta	0.6650	0.4596	0.5880	0.4990	1.0000	0.5005	0.9498	0.1704	0.6306	0.4400	0.2125	1.0000	0.4747	0.6370	0.2342	1.0000	0.1672	1.0000	0.7515	0.4580	0.5899	<.0001	0.6716	0.6716	
calidad	0.8659	0.6264	0.9167	0.4990	1.0000	0.6139	0.5816	0.9697	0.8062	0.3343	0.7867	1.0000	0.6909	0.5083	0.3320	1.0000	0.9103	1.0000	0.2711	0.5974	0.2711	0.6716	0.8062	<.0001	

### No paramétrico: p de Spearman

Variable	por variable	p de Spearman	Prob >  p	
c4	c3	-0.3658	0.1635	
ch50	c3	-0.2454	0.3596	
ch50	c4	0.1724	0.5231	
heparina	c3	-0.2600	0.3308	
heparina	c4	0.1232	0.6495	
heparina	ch50	0.5060	0.0455*	
genes asociados	c3	-0.2919	0.2727	
genes asociados	c4	0.2558	0.3390	
genes asociados	ch50	0.7376	0.0011*	
genes asociados	heparina	0.8410	<.0001*	
Talla	c3	0.2557	0.3391	
Talla	c4	-0.0717	0.7919	
Talla	ch50	-0.0015	0.9957	
Talla	heparina	-0.5212	0.0384*	
Talla	genes asociados	-0.3941	0.1309	
termino	c3	-0.0411	0.8800	
termino	c4	0.3148	0.2351	
termino	ch50	-0.1231	0.6497	
termino	heparina	-0.2381	0.3745	
termino	genes asociados	-0.2851	0.2845	
termino	Talla	-0.0549	0.8401	
IMC	c3	0.1988	0.4604	
IMC	c4	-0.1966	0.4655	
IMC	ch50	0.0860	0.7515	
IMC	heparina	0.1652	0.5409	
IMC	genes asociados	-0.0695	0.7980	
IMC	Talla	0.1509	0.5769	
IMC	termino	-0.5094	0.0439*	
beta	c3	-0.0757	0.7805	
beta	c4	0.5546	0.0258*	
beta	ch50	-0.1602	0.5533	
beta	heparina	-0.2618	0.3274	
beta	genes asociados	-0.2629	0.3252	
beta	Talla	0.0603	0.8245	
beta	termino	0.8680	<.0001*	
beta	IMC	-0.3712	0.1569	

En cuanto a la correlación entre genes asociados, el único resultado significativo, fue la relación que tiene con CH50, con un valor de P de 0.0011, encontrando un impacto significativo en las pacientes que tienen un valor del gen de tipo vascular, siendo el gen más importante en pacientes con falla de implantación de repetición (Figura 11).

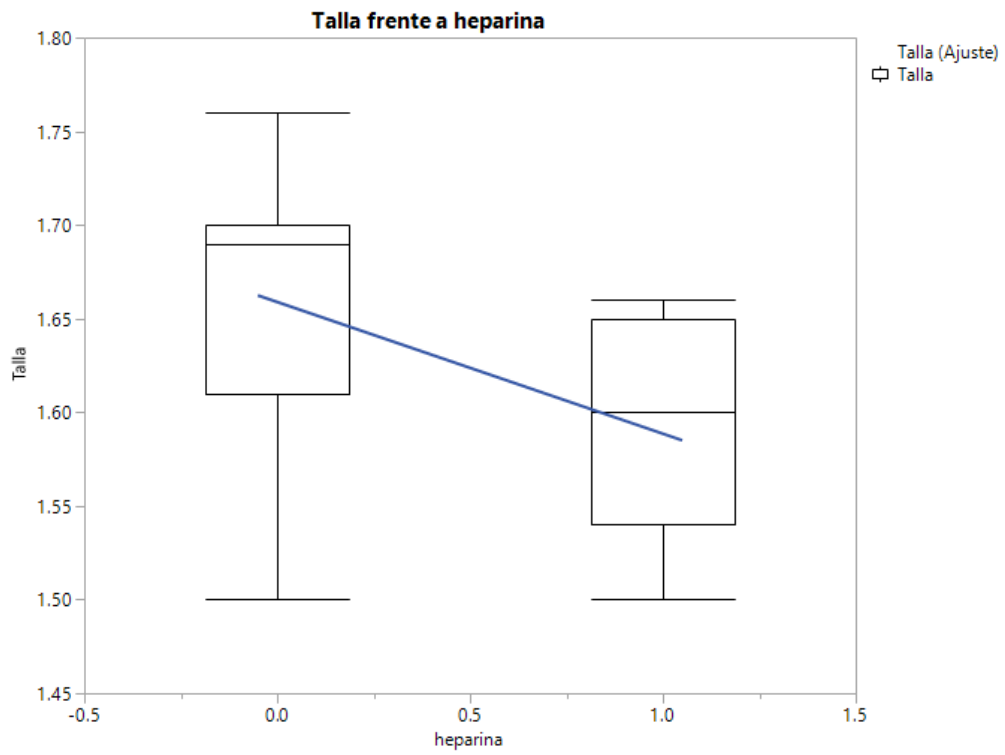
**Figura 11. Genes asociados vs CH 50.**



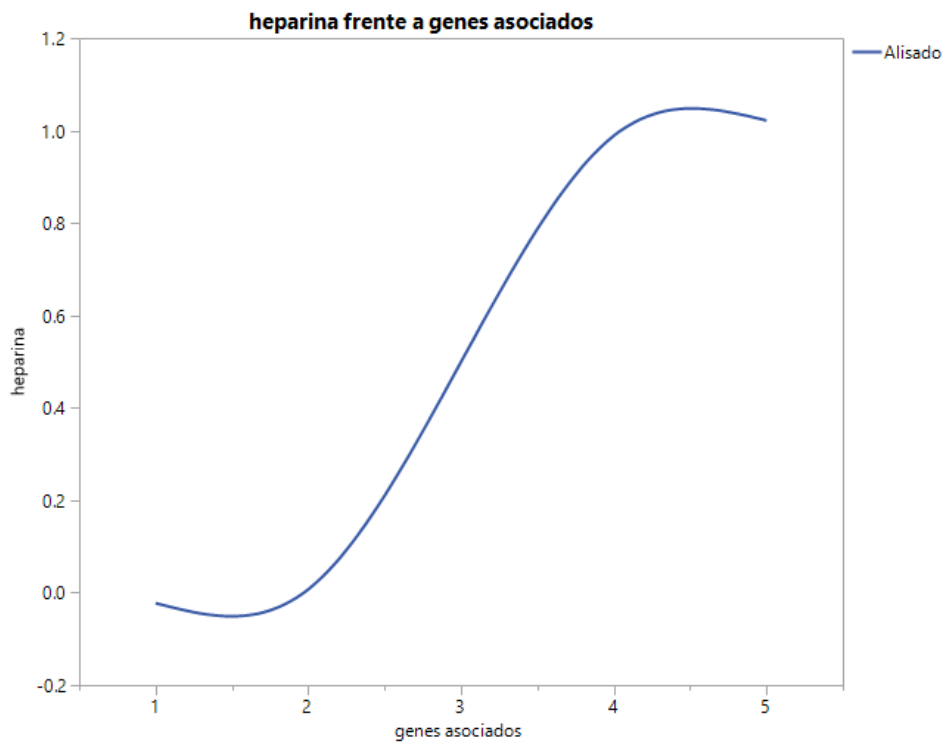
En cuanto al uso de heparina, tuvimos tres resultados significativos, integrando una relación entre el uso de la misma y la talla de las pacientes con una P de 0.0384 (Figura 12), describiendo que las personas con una talla mayor a 1.65 m, se beneficiarían del uso de ésta. En relación con los diversos genes asociados a Thrombo incode, encontramos un resultado de P de 0.0011 (Figura 13), y su relación en específico con CH50, P de 0.0455 (Figura 14), recordando que la presencia de 4 o más genes asociados positivos, se beneficiarían del uso de heparina, en especial las pacientes portadoras del gen de predominio vascular CH50.



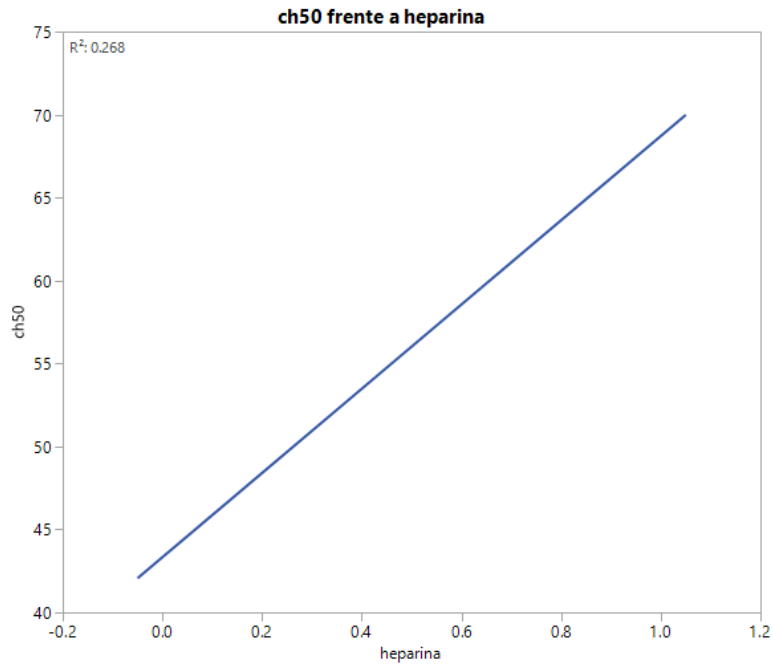
**Figura 12. Talla vs heparina.**



**Figura 13. Heparina vs Genes asociados**

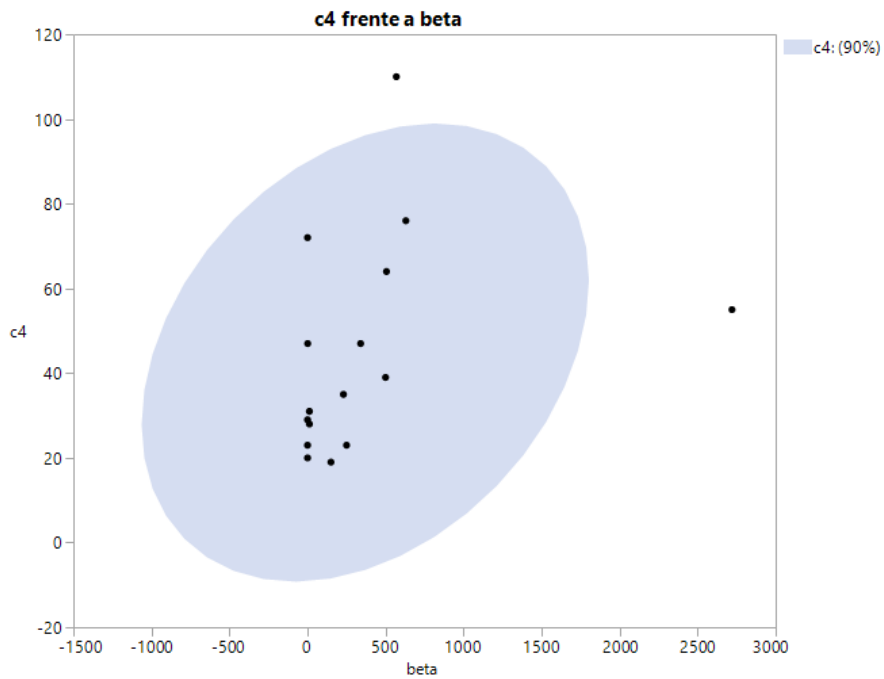


**Figura 14. CH50 vs heparina**

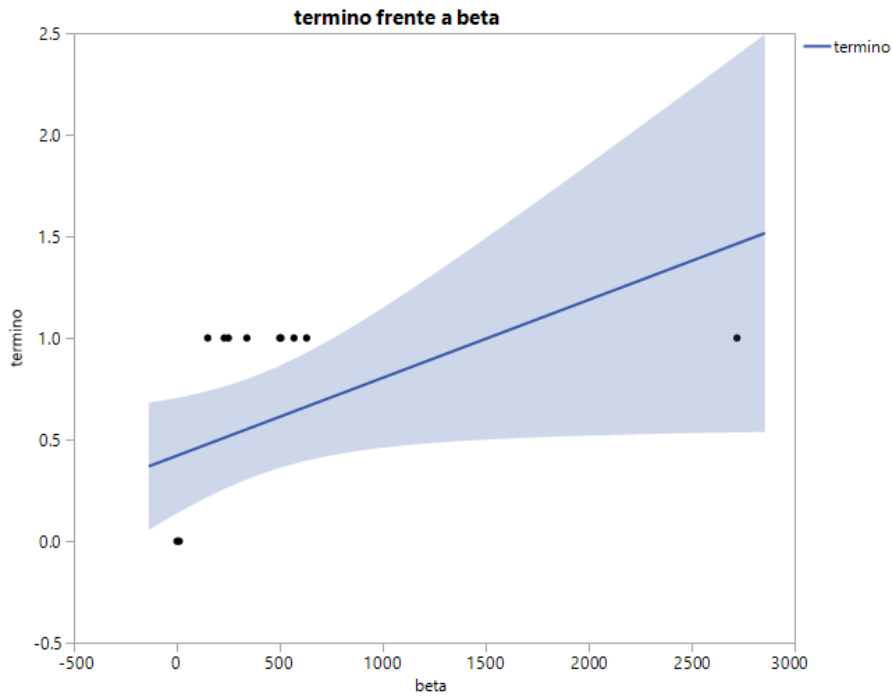


Se observa presencia de c4 relacionada con el resultado de fracción beta positiva, con un resultado de P de 0.0258 (Figura 15), así como una P significativa relacionada con la presencia de niveles de gonadotropina coriónica humana fracción beta aumentados, conllevan a un embarazo de término con una P de <0.0001, pues demuestran la presencia de un embarazo más estable (Figura 16).

**Figura 15. C4 vs Fracción beta.**

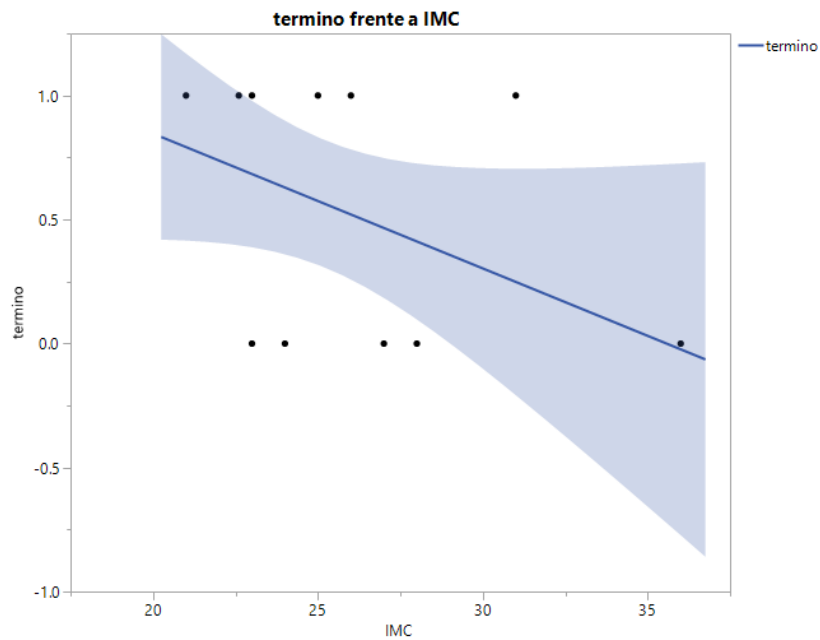


**Figura 16. Embarazo de término vs fracción beta**



Y por último, tenemos la asociación antes descrita encontrando que a mayor Índice de Masa Corporal, tenemos mayor probabilidad de un embarazo pretérmino, obteniendo el resultado de P en 0.0439 (Figura 17).

**Figura 17. Embarazo de término vs IMC**



## DISCUSIÓN

---

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas sanguíneas que actúan promoviendo las respuestas inflamatorias e inmunes. El sistema del complemento forma parte del sistema inmunitario innato del organismo. A diferencia del sistema inmune adquirido (que produce anticuerpos frente a sustancias específicas), el sistema inmune innato es inespecífico y tiene la capacidad de responder rápidamente a sustancias desconocidas para el organismo.

El examen de complemento CH50 se usa para determinar si los déficits o las anomalías en las proteínas que forman parte del complemento están contribuyendo a un aumento de las infecciones o a un aumento de la actividad autoinmune. Este tipo de estudio se realiza en pacientes que necesitan monitorización de trastornos crónicos o agudos que afectan al sistema del complemento o que tienen relación con la actividad de enfermedades autoinmunes.

Esta prueba de complemento CH50 mide la cantidad o la función (actividad) de las proteínas del complemento en la sangre, es decir de tipo vascular. La heparina se utiliza clínicamente para la prevención de complicaciones del embarazo asociadas con trastornos protrombóticos. No obstante, estudios recientes han sugerido que la heparina puede ejercer efectos directos sobre el trofoblasto placentario <sup>(25)</sup>.

Oberkersch y colaboradores, realizaron un estudio en 2010, examinando el efecto de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la vía clásica del complemento, mediante un ensayo CH50, mostrando que la heparina no fraccionada (HNF) inhibió la actividad hemolítica de la vía clásica de manera dependiente de la dosis. Encontraron que la HBPM también inhibió la vía clásica, pero se encontró que era ligeramente menos efectiva que la heparina, porque se requerían 60 µg/ml para lograr el mismo efecto <sup>(26)</sup>.

La dosis recomendada en la ficha técnica de enoxaparina de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios para el tratamiento de la trombosis venosa

profunda establecida es de 1,5 mg/kg subcutáneo una vez al día o 1 mg/kg subcutáneo dos veces al día <sup>(27)</sup>.

En un estudio publicado por Jacobson y colaboradores llegaron a la conclusión que la pérdida del embarazo se redujo significativamente un 42% con el uso de enoxaparina más el uso de aspirina en comparación con el uso de aspirina sola <sup>(28)</sup>. En nuestra experiencia, encontramos una relación importante entre el beneficio terapéutico del uso de heparina de bajo peso molecular y la presencia de 3 o más genes positivos en la prueba de Thrombo Incode ®, así como el uso profiláctico en pacientes con 2 genes positivos, por lo que recomendamos personalizar la dosis de heparina de bajo peso molecular en cada una de nuestras pacientes, brindando de esta manera el mejor tratamiento terapéutico, evitando de ésta manera, administrar dosis infra o superiores a las necesarias.

Es importante mencionar que en nuestro estudio a pesar de que múltiples pacientes tenían niveles del complemento C3, C4 y CH50 normales, describiendo que la proteína esta cuantitativamente normal, los genes no lo están, y eso nos habla de la importancia de la epigenética en este tipo de patologías.

La vía del complemento de CH50 es de tipo vascular, encontrando dentro de nuestros hallazgos que si el valor se encuentra superior a 60 mg/dl, no lograremos embarazo independientemente del uso adecuado de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

## CONCLUSIONES

---

La maternidad se ha convertido en los últimos años en una opción factible incluso para mujeres con enfermedades reumáticas, gracias a la notable mejora en las modalidades diagnósticas y abordajes terapéuticos desarrollados en el campo de la reumatología.

Debido a los avances en diagnóstico precoz y en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y trombofilias, su pronóstico ha mejorado en los últimos años. Asimismo, la formación de equipos multidisciplinarios, en los que colaboran los distintos especialistas implicados, permite avanzar en la aplicación de criterios de selección de la situación clínica favorable para recomendar el momento del embarazo, la aplicación de un protocolo experimentado de seguimiento y el tratamiento durante el mismo.

Todas estas medidas han ayudado a reducir la morbilidad de la madre y del feto y a mejorar el pronóstico del embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Jeeyeon cha, xiaofei sun. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy
2. Devesa Rodríguez de la Rúa M. Factores asociados a la falla de la implantación: factor embrionario en edad materna avanzada. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/384479> )
3. Hernández-Valencia M, Valencia-Ortega J, Ríos-Castillo B, Cruz-Cruz PR, Vélez-Sánchez D. Elementos de la implantación y placentación, aspectos clínicos y moleculares. Reproducción 2014; 7: 102-116.)
4. Gutiérrez NR, Gutiérrez ABM. Implantación embrionaria. Algunos aspectos moleculares en la receptividad endometrial. Revisión bibliográfica)
5. (Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. Human Reprod Update 2006; 12(5): 617-630.)
6. Pacheco J. Inmunología de la implantación, Ginecología y obstetricia, vol. 45, n1 enero 1999
7. Fontana AV. Citoquinas: el lenguaje del diálogo materno – embrionario, Buenos Aires, 2008)
8. García Martín S, Horcajadas Almansa JA. Desarrollo de una nueva herramienta diagnóstica para redefinir la firma molecular de la receptividad endometrial. Biosaiia [Internet] 2014 [citado 22 de julio del 2018]; (3). Disponible en: <https://www.upo.es/revistas/index.php/biosaia/article/view/912> )
9. <https://www.vitafertilidad.com/blog/tratamientos-tecnicas/consiste-implantacion-embrionaria.html>
10. <https://www.reproduccionasistida.org/ventana-de-implantacion/>
11. Garneau as, Young SL. Defining recurrent implantation failure – a profusion of confusion or simply an illusion. Fertility and Sterility, 2021, 116(6).
12. Branch W. Physiologic Adaptations of Pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology, 1992, 28:120.122

13. Franasiak JM, Scott RT. Contribución de la inmunología al fallo de implantación de embriones euploides, *Fertil Steril* 2017; 107: 1279- 83.
14. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol.* (2015) 6:257. doi: 10.3389/fimmu.2015.00257
15. Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, Meroni ML, Tedesco F. The complement system in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Front Immunol.* 11: 2084
16. Girardi G, Prohaszka Z, Bulla R, Tedesco F, Scherjon S. Complement activation in animal and human pregnancies as a model for immunological recognition. *Mol Immunol.* (2011) 48:1621–30. doi: 10.1016/j.molimm.2011. 04.011
17. Derzsy Z, Prohaszka Z, Rigo J Jr., Fust G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* (2010) 47:1500–6. doi: 10.1016/j.molimm.2010.01.021
18. Jia K, Ma L, Wu S, Yang W. Serum levels of complement factors C1q, Bb, and H in normal pregnancy and severe Pre-Eclampsia. *Med Sci Monit.* (2019) 25:7087–93. doi: 10.12659/MSM.915777
19. Sugiura-Ogasawara M, Nozawa K, Nakanishi T, Hattori Y, Ozaki Y. Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* (2006) 21:2711–4. doi: 10.1093/humrep/del229
20. Micheloud D, Sarmiento E, Teijeiro R, Jensen J, Rodriguez Molina JJ, Fernandez-Cruz E, et al Hypocomplementemia in the absence of autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Allergol Immunopathol.* (2007) 35:90–4. doi: 10.1157/13106775
21. <https://www.synlab-sd.com/es/exame/thrombo-in-code-2/>
22. <https://www.abortosderepeticion.com/test-thrombo-incode/>.
23. Paramo JA, et al. *Int J Sci Basic Appl Res.* 2018; 42(4):61-73
24. Hugo Salinas P.<sup>1</sup>, Benjamín Naranjo D.<sup>1</sup>, Beatriz Retamales M.<sup>a</sup>, Arlette Adayu E.<sup>1</sup>, Carolina Lara F, anticoagulación y embarazo, *Rev Chil Obstet Ginecol* 2026, 71 (6): 432 - 436



25. Ganapathy R, Whitley GS, Cartwright JE, Dash PR, Thilaganathan B. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion. *Hum Reprod* 2007;22 (9):2523–7.
26. Oberkersch R, Attorresi A, Calabrese G. Low molecular weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy, *Thrombosis research* 125 (2010) e240- e245.
27. <https://www.murciasalud.es/preevid>
28. Jacobson B, Rambiritch V Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, Leisegang R. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta – Analysis. *Adv Ther* (2020) 37: 27 – 40.