



Controversias en torno a la influencia de la heparina en los resultados perinatales

Gómez-Alarcón A, González-Mirasol E, Arenas-Gómez B, López-Grande J, Gómez-García MT, González de Merlo G.

Resumen

OBJETIVO: revisar la bibliografía que evalúa las posibles ventajas del tratamiento antitrombótico en la prevención de complicaciones relacionadas con la placenta, a fin de adoptar una buena práctica clínica y sugerir posibles áreas de estudio futuro.

MATERIAL Y MÉTODO: revisión bibliográfica basada en estudios clínicos publicados en PubMed que comparan las posibles ventajas de la terapia antitrombótica antenatal *versus* la conducta expectante, en mujeres con antecedentes obstétricos desfavorables. Se excluyeron los artículos que evaluaron los efectos de la heparina en técnicas de reproducción asistida, abortos de repetición en el primer trimestre, anticuerpos antifosfolípido y enfermedad tromboembólica venosa. Para combinar los diferentes datos de los estudios e investigar la heterogeneidad se usó un metanálisis y el cálculo estadístico se hizo con χ^2 .

RESULTADOS: se seleccionaron 8 artículos que reunieron una muestra de 1178 pacientes, en las que se reflejó una reducción estadísticamente significativa en la recurrencia de estados hipertensivos del embarazo, preeclampsia grave y nacidos pequeños para la edad gestacional en las mujeres que recibieron tratamiento con heparina durante la gestación *versus* las que no lo recibieron.

CONCLUSIONES: si bien el tratamiento con heparina puede disminuir la recurrencia de complicaciones relacionadas con la placenta (estados hipertensivos del embarazo y pequeños para la edad gestacional) los resultados aquí evaluados deben tomarse con cautela porque en cada ensayo clínico hubo diferencias en los antecedentes obstétricos y la intervención.

PALABRAS CLAVE: tratamiento antitrombótico, heparina, embarazo, complicaciones derivadas de la placenta.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Albacete, España. Departamento de Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla la Mancha, España.

Recibido: julio 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dra. Ana Gómez Alarcón
ana.gomez.quint@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Alarcón A, González-Mirasol E, Arenas-Gómez B, López-Grande J, Gómez-García MT, González de Merlo G. Controversias en torno a la influencia de la heparina en los resultados perinatales. Ginecol Obstet Mex. 2016 nov;84(11):717-729.

Ginecol Obstet Mex. 2016 November;84(11):717-729.

Heparin treatment “can it improve perinatal outcomes?”

Gómez-Alarcón A, González-Mirasol E, Arenas-Gómez B, López-Grande J, Gómez-García MT, González de Merlo G.

Abstract

OBJECTIVE: The main objective of this task consists on reviewing the existing literature in which the possible benefits of the anti-thrombotic therapy are studied in the prevention of complications caused by the placenta in order to acquire an acceptable clinical training and in order to suggest different areas of study related to this topic in a future.

MATERIAL AND METHOD: In order to carry out this revision, a search of several studies published by Pubmed has been done. Clinical trials controlled in which it has been compared the possible benefit of the antithrombotic prenatal therapy opposite to the expectant conduct, in women with obstetric unfavorable precedents, with the aim to evaluate the prevention of complications caused by the placenta. In this revision, articles in which the effects of the heparin in techniques of assisted reproduction, abortions of repetition in the first trimester, antiphospholipid antibodies and thromboembolic venous diseases have not been included.

RESULTS: After our research, 8 articles have been chosen with a total sample of 1178 women. Our revision shows a significant statistically reduction in the recurrence of hypertensive states of pregnancy (EHE), serious pre-eclampsia and minor for the gestational age (PEG) in those women who receive treatment with heparin during the pregnancy oppose to others who did not receive.

CONCLUSION: In spite of the fact that there seems to exist a decrease of recurrence of complications caused by the placenta such as EHE and PEG with the use of heparin, it is important to explain that in every clinical test included in our review, both the obstetric precedents, and the intervention, as well as the evaluated results are far between them for what the interpretation of the results must be done warily.

KEY WORDS: Antithrombotic treatment; Heparin; Pregnancy; Placenta complications

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Albacete, España. Departamento de Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla la Mancha, España.

Correspondencia

Dra. Ana Gómez Alarcón
ana.gomez.quint@hotmail.com



ANTECEDENTES

Durante la gestación alrededor de 5% de las pacientes pueden tener múltiples complicaciones relacionadas con la placenta, que repercuten en importante morbilidad y mortalidad materna y perinatal.¹ Entre estas complicaciones están los estados hipertensivos del embarazo, el abrupto de placenta, la restricción del crecimiento intrauterino, los fetos pequeños para la edad gestacional y la pérdida tardía de la gestación.

Los estados hipertensivos del embarazo han sido materia de múltiples líneas de investigación, no solo por los pobres resultados perinatales asociados, sino por la importante morbilidad y mortalidad materna a la que se vinculan, porque las mujeres que resultan con estados hipertensivos del embarazo tienen mayor riesgo cardiovascular, hemorragia cerebral, edema pulmonar, disfunción hepática e importante morbilidad materno-fetal acentuada cuando el inicio del cuadro es antes de la semana 34.^{2,3,4}

Otra complicación importante relacionada con la placenta es el desprendimiento parcial o total de placenta no previa de la decidua uterina, antes de la expulsión fetal. Este hecho es una de las urgencias obstétricas más graves y se relaciona con mayor riesgo de muerte perinatal y materna.⁵

La restricción del crecimiento fetal es otra complicación de la gestación, asociada con disfunción placentaria, porque los fetos con retraso en el crecimiento intrauterino, cuando se comparan con los que se desarrollan adecuadamente, tienen mayores tasas de mortalidad, hipoxia al nacimiento, hipotermia, hipoglucemia, aspiración de meconio y secuelas neurológicas. Se estima que los fetos con restricción del crecimiento representan 40% de los mortinatos de causa no explicada, 30% de los fallecidos por muerte súbita y tienen una mortalidad infantil

ocho veces mayor que los fetos con un peso adecuado para la edad gestacional.^{6,7}

La muerte fetal intraútero es un problema no solo de índole médica, por las importantes complicaciones maternas que puede ocasionar, sino de asociación con importante estrés postraumático.⁸ Debido a la gravedad de estos padecimientos y a las secuelas originadas, durante décadas se ha intentado identificar el origen de estas complicaciones con bastante poco éxito, como consecuencia, en parte, de su naturaleza multicausal. Pese a ello, se sugiere la hipótesis de que estos problemas derivarían de una insuficiencia placentaria, quizá como resultado de una inapropiada activación de la coagulación.

A principios del decenio de 1990, como parte de la hipótesis de que la activación de la coagulación inapropiada puede ser parte de la fisiopatología de la disfunción placentaria en las complicaciones asociadas con la placenta, se especuló que las trombofilias podrían ser causantes principales de este problema. A pesar de los estudios, como el de Robertson y su grupo,⁹ que relacionaban de una manera significativa ciertas trombofilias con resultados adversos del embarazo, relacionados con la placenta, en los últimos años la hipótesis de que las trombofilias podrían tener un papel decisivo en estas complicaciones ha ido perdiendo fuerza.^{10,11}

Uno de los últimos artículos que echan por tierra la relación de la trombofilia con resultados adversos del embarazo mediados por la placenta es el de Rodger y colaboradores,¹² quienes estudiaron una cohorte de 7,343 mujeres de las que 6% tenían la mutación en el factor V de Leiden y 9% del gen de la protrombina. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre mujeres con trombofilia y mujeres sin trombofilia, en relación con resultados obstétricos desfavorables relacionados con la placenta.

Aun así, si la teoría propuesta de activación exagerada de la coagulación como responsable de estos pobres resultados obstétricos fuese cierta, la adecuada anticoagulación evitaría gran parte de estos problemas y la heparina de bajo peso molecular sería el tratamiento de elección. A diferencia de los anticoagulantes orales, no atraviesa la placenta y la heparina de bajo peso molecular tiene un perfil de seguridad con menor riesgo de sangrado, trombocitopenia y osteoporosis con respecto a la heparina no fraccionada.¹³ El mecanismo por el que la heparina de bajo peso molecular podría modificar estas complicaciones, además de por su efecto anticoagulante, no es del todo claro, pero se piensa que los efectos más tempranos ocurrirían a nivel celular por el descenso de la apoptosis trofoblástica e incremento de proteasas, que estarían implicadas en la invasión trofoblástica del endometrio materno.^{14,15} Los mecanismos adicionales incluirían acciones antiinflamatorias y anticomplemento, por lo que la heparina de bajo peso molecular amortiguaría el incremento de la respuesta inflamatoria.^{14,16}

La heparina de bajo peso molecular necesita administrarse todos los días, una o dos veces en el lapso de 24 horas. Los inconvenientes son su costo y la posibilidad de ocasionar complicaciones para la anestesia regional si no cesa su administración en 12-24 h previas al inicio del trabajo de parto. Con base en lo anterior, el objetivo de este artículo es revisar la bibliografía que evalúa las posibles ventajas del tratamiento antitrombótico en la prevención de complicaciones mediadas por la placenta, a fin de adoptar una buena práctica clínica y sugerir posibles áreas de estudio futuro.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión bibliográfica basada en estudios clínicos publicados en PubMed que comparan las posibles ventajas de la terapia antitrombótica antenatal *versus* la conducta expectante, en mujeres con

antecedentes obstétricos desfavorables. La revisión se basa en las directrices marcadas en la declaración PRISMA,¹⁷ cuyo objetivo es establecer normas para mejorar la calidad de la presentación de los metanálisis de ensayos clínicos con asignación al azar, mediante una lista de comprobación estructurada con 27 ítems que los autores del metaanálisis, y los editores de revistas, deberían considerar a la hora de publicar su trabajo. De acuerdo con estos ítems se efectuó la búsqueda de ensayos clínicos con asignación al azar, publicados en PubMed hasta enero de 2016, en los que se compara la terapia antitrombótica prenatal *versus* placebo o no tratamiento, con el propósito de evaluar los resultados obstétricos en mujeres con riesgo de disfunción placentaria por haber sufrido complicaciones derivadas de la placenta en una gestación previa.

En esta revisión se excluyeron los artículos que evaluaron los efectos de la heparina en técnicas de reproducción asistida, abortos de repetición en el primer trimestre, anticuerpos antifosfolipídicos y profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa. Lo mismo que los estudios en los que se indicó aspirina en bajas dosis como brazo de tratamiento.

Con esta búsqueda, los resultados primarios analizados fueron: estados hipertensivos del embarazo, *abruptio* de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal anteparto. Otros resultados secundarios evaluados: parto pretérmino, pérdidas gestacionales antes de las 16 semanas de gestación, síndrome de HELLP y efectos secundarios del tratamiento.

Para seleccionar los estudios, dos autores de la revisión emprendieron una búsqueda independiente con atención a los criterios de inclusión mencionados y, posteriormente, los datos de cada ensayo clínico se integraron al programa Revman, que es un programa de cómputo de la Colaboración Cochrane que sirve para guiar la



elaboración de protocolos de revisión dentro de la Colaboración, así como revisiones sistemáticas completas. La heterogeneidad se evaluó con χ^2 , de tal modo que en nuestro estudio se consideró una heterogeneidad sustancial cuando I^2 fue mayor de 30%.

Para la evaluación de los sesgos, dos autores independientes evaluaron el riesgo de sesgo de cada estudio, atendiendo a los criterios indicados por el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones.¹⁸

Para cada estudio particular se evaluó la generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y personal implicado en el ensayo, los posibles datos incompletos y el informe selectivo de los resultados.

RESULTADOS

Se identificaron 360 referencias, de éstas 6 estaban duplicadas, por lo que el total de citas cribadas fue de 354. De éstas, se eliminaron 258 por el resumen y el número total de artículos a texto completo analizados fue de 45, de los que se excluyeron 37 por no cumplir los criterios de inclusión. Al final se analizaron 8 artículos y en ellos se basó la revisión sistemática, con una muestra total de 1178 pacientes.

En la Figura 1 se esquematiza el proceso de búsqueda de artículos y en la Figura 2 los artículos incluidos. En la Figura 3 se evalúan los sesgos y en la Figura 4 se señalan los efectos de la intervención con heparina en los estados hipertensivos del embarazo.

En la Figura 5 se señalan cinco de los ocho estudios incluidos en la revisión, que se trató de ensayos registrados. En todos los estudios incluidos, la generación y asignación al azar de la muestra fueron adecuadas, aunque en ninguno

existió cegamiento de la intervención ni para los participantes ni para el personal encargado del seguimiento de las gestantes. En la totalidad de los estudios se encontró un bajo riesgo de sesgo por datos incompletos y comunicación selectiva de los resultados obtenidos.

Efectos de la intervención en los resultados primarios

Heparina y estados hipertensivos del embarazo

En nuestra revisión siete de los ensayos evaluaron la ventaja que puede aportar el tratamiento con heparina en la recurrencia de estados hipertensivos del embarazo durante la gestación actual, sin distinguir la edad gestacional al inicio.

Los cuatros trabajos más antiguos¹⁹⁻²² encuentran una ventaja significativa en el grupo tratado con heparina al analizar la recurrencia de estados hipertensivos del embarazo, mientras que los dos estudios más recientes^{23,24} no encontraron ventaja en las pacientes tratadas con heparina *versus* las no tratadas. El estudio de Vries y colaboradores²⁵ encontró ventajas con el tratamiento con heparina, aunque no estadísticamente significativas. Figura 4

Si se analizan las ventajas del tratamiento con heparina en la recurrencia de estados hipertensivos del embarazo de inicio temprano (antes de la semana 34), se verá que son tres los ensayos clínicos con asignación al azar que analizan este resultado.^{19,24,25} En la investigación de Mello¹⁹ se encuentra una clara ventaja en las pacientes tratadas con heparina porque aparece un caso de preclampsia antes de la semana 34 en las 41 mujeres tratadas, mientras que el mismo evento adverso ocurrió en 8 de las 39 pacientes que integraron el grupo control (con una diferencia de riesgo de -0.18, IC95% (-0.32, -0.05)). En el ensayo de Vries y su grupo,²⁵ al igual que el anterior, se encontró ventaja en las mujeres tra-

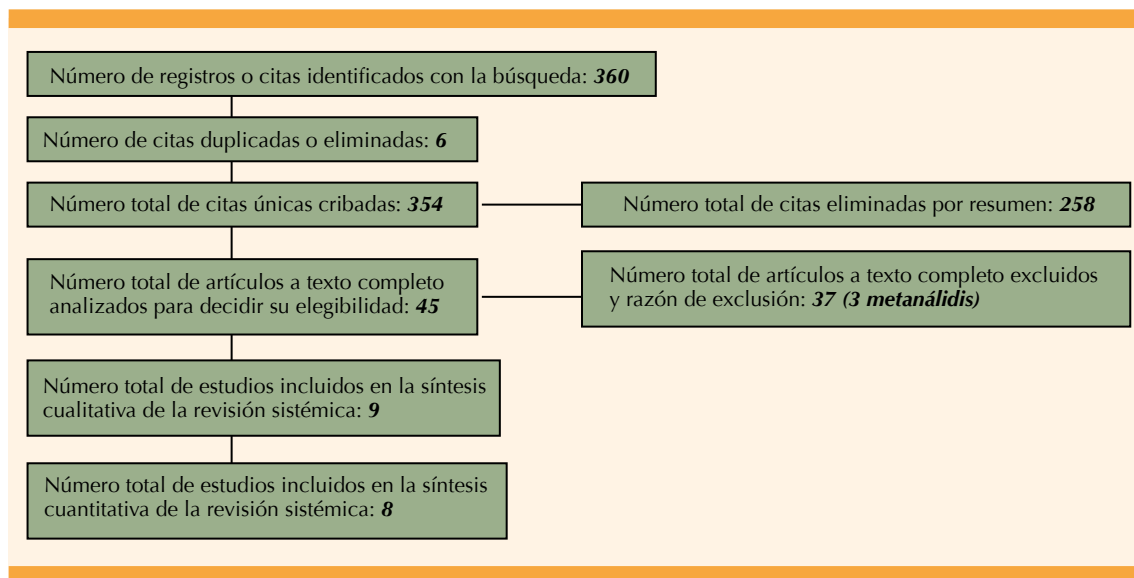


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

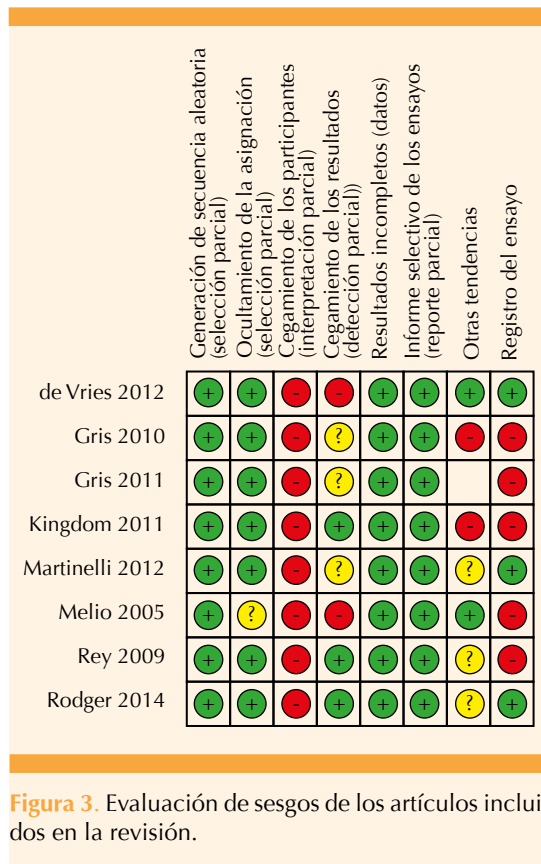
Características de los estudios				
Nombre del estudio y primer autor	País y muestra	Criterios de inclusión de participantes	Intervención llevada a cabo	Resultados analizados
TIPPS, Rodger, 2014	Ensayo multicéntrico realizado en Canadá, Australia, EEUU, Reino Unido y Francia N:292	-Historia en embarazo anterior de PE (No grave, ni de inicio precoz) o RCIU ($p < 10$) o <i>abruptio</i> o muerte fetal (una o más > 16 semanas, dos o más entre 12 y 16 semanas) -Trombofilia (incluyendo anticuerpo anti-fosfolípido)	Dalteparina 5000UI hasta semana 20 y 5000UI/12h hasta 36s vs no tto	1°. ETV, PE, PE (< 32 sem), RCIU $p < 5$, pérdidas fetales 2°. P. prematuro, <i>abruptio</i> , efec. 2os de HBPM
FRUIT, de Vries, 2012	Ensayo multicéntrico (Países Bajos, Suecia y Australia) N:139	-Parto previo < 34 semanas por insuficiencia placentaria; EHE (preclampsia, hemólisis, HELLP y eclampsia) o PEG ($p < 10$). - Trombofilia (Deficiencia de proteína C, proteína S, resistencia a la activación de proteína C, heterocigosis para FV Leiden, heterocigosis para protrombina)	Dalteparina 5000UI+AAS vs AAS	1°. Recurrencia de EHE < 34 sem/recurrencia de EHE 2°. PEG/parto pretérmino
HAPPY, Martinelli, 2012	Ensayo clínico multicéntrico, Italia. N:135	-Embarazo anterior de PE, PE grave, eclampsia, HELLP o RCIU $p < 10$ o <i>abruptio</i> o pérdida fetal > 15 semanas. -Trombofilia negativa	Nadroparina 3800UI vs no tto	1°. PE, Eclampsia, HELLP, muerte fetal intraúterino > 15 s, <i>abruptio</i> , RCIU. 2°. PEG/ Parto pretérmino

Figura 2. Artículos incluidos y características de estos. (Continúa en la siguiente página)



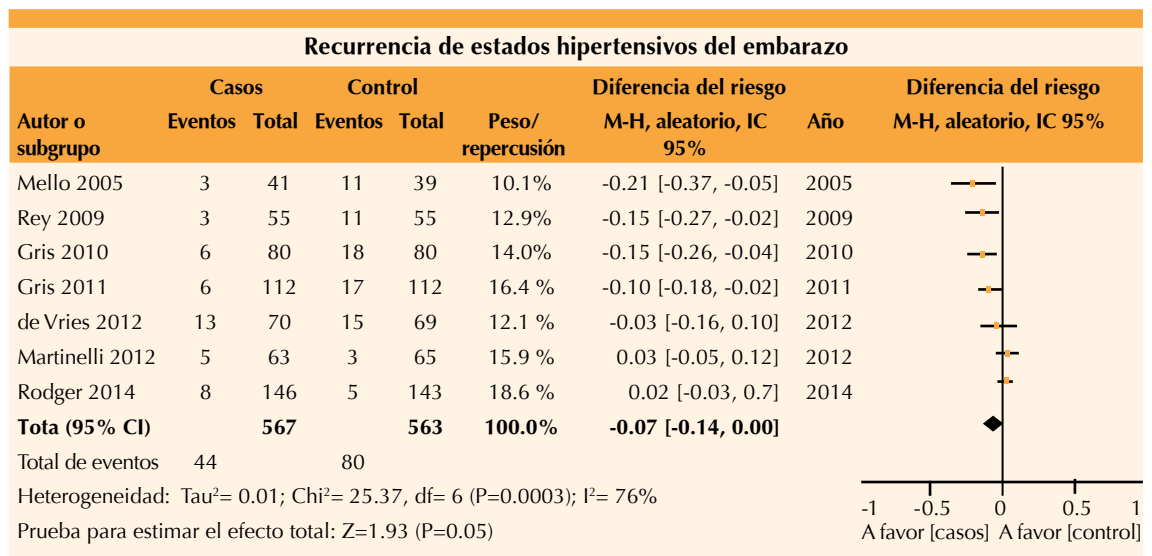
Nombre del estudio y primer autor	País y muestra	Criterios de inclusión de participantes	Intervención llevada a cabo	Resultados analizados
Kingdom, 2011	Ensayo clínico Canadá N:32	-Evidencia de disfunción placentaria en el actual embarazo, determinado por dos o tres de las siguientes categorías: *Marcadores bioquímicos en primer trimestre, segundo trimestre o en test combinados por trisomía 21 y defectos del tubo neural (proteín-A (PAPP-A) <0.35 MoM, alpha fetoprotein (AFP) >2.0 MoM, inhibin >3.0 MoM or total human chorionic gonadotrophin (hCG) >4.0 Mom) *Evidencia ecográfica de morfología placentaria anormal *Doppler de arterias uterinas anómalo. (IP) >1.45 con notch precoces diastólicos bilaterales -Trombofilia negativa	HNF 7500 UI/12h vs no tto *AAS a discreción del obstetra	1° Ansiedad maternadurante el embarazo 2° PE, RCIU p<10, abruptio, p. prematuro, muerte neonatal, resultados neonatales desfavorables.
NOH-PE, Gris, 2011	Ensayo clínico Francia N:224	-PE en embarazo anterior -Trombofilia negativa	Enoxaparina 4000UI+AAS vs AAS	1° PE, RCIU p<5, abruptio, muerte fetal>20sem 2° RCIU p<10, PE grave, HELLP, ETV
NOH-AP, Gris, 2010	Ensayo clínico Francia N:160	- <i>Abruptio</i> en embarazo anterior -Trombofilia negativa	Enoxaparina 4000UI vs no tto *AAS en ambos grupos si FR como HTA crónica o PE grave en gestación anterior	1° PE, RCIU p<5, abruptio, muerte fetal>20sem 2° RCIU p<10, PE grave, HELLP, ETV
Rey, 2009	Ensayo clínico multicéntrico, Canadá. N:116	-Preclampsia grave con finalización de la gestación antes de las 34 semanas -RCIU <p5 -Abruptio de placenta severa con finalización de la gestación antes de las 34 semanas -Una o más muertes intrauterinas después de la semana 20 -Trombofilia negativa	Dalteparian ajustada a IMC vs no tto *AAS a discreción del obstetra	1° PE grave antes de 34s, RCIU p<5, Abruptio grave <34sem, muerte fetal >20 sem 2° PE, RCIU p6-10, diabétes, prematuridad
Mello, 2005	Ensayo clínico Italia N:80	Preeclampsia en embarazo anterior -Genotipo DD para enzima convertidora de angiotensina -Trombofilia negativa	Dalteparina 5000UI vs no tto	1° PE, PE (<34sem), RCIU p<10, RCIU (<34sem)

Figura 2. Artículos incluidos y características de estos. (Continuación)



tadas *versus* las no tratadas, porque no aparece ningún nuevo caso de preeclampsia antes de la semana 34 en el grupo tratado, mientras que en el grupo placebo sí hubo 6 nuevos casos de preeclampsia. (Diferencia de riesgo de -0.09, IC 95% (-0.16, -0.02)). En la investigación de Rodger y coautores,²⁴ al contrario de las anteriores, no se encontraron diferencias significativas en las mujeres tratadas con heparina *versus* las no tratadas: aparecieron siete casos de preeclampsia entre las 146 mujeres tratadas con heparina y 4 casos en las 143 que no recibieron tratamiento. Diferencia de riesgo de 0.02, IC95%: -0.02, 0.06. Figura 5

Por último, en nuestra revisión encontramos un estudio multicéntrico efectuado en Canadá en 116 pacientes que analizó la recurrencia de preeclampsia grave.²⁰ En ese estudio se asignó al azar a las pacientes a recibir dalteparina ajustada al IMC *versus* sin tratamiento y el resultado fue muy interesante: se objetivó un efecto protector de la heparina en la recurrencia de preeclampsia con criterios de gravedad. Hubo un caso de preeclampsia en el grupo tratado, mientras que



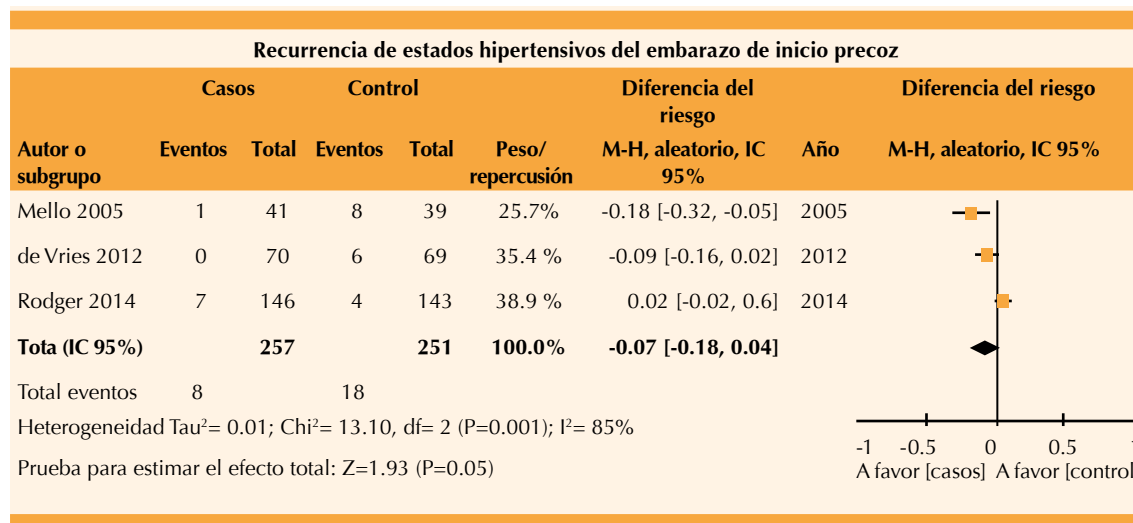


Figura 5. Evaluación de la intervención con heparina en los estados hipertensivos del embarazo de inicio precoz.

en el grupo sin tratamiento se registraron ocho resultados adversos. Figura 6

Por tanto, aunque la heparina parece reducir el riesgo global de recurrencia de estados hipertensivos del embarazo de manera estadísticamente significativa, esta tendencia se ha modificado con el paso del tiempo porque en los últimos estudios publicados no parece existir una menor recurrencia de gestosis en las mujeres tratadas con heparina *versus* las no tratadas; por tanto, esta indicación queda abierta a nuevos estudios que aclaren esta supuesta ventaja o, por el contrario, acaben de echar por tierra esa hipótesis. Lo que sí parece existir es una disminución en la recurrencia de preeclampsia grave, aunque esta afirmación debe tomarse con reserva porque se trató de un solo ensayo.

También parece que existe una disminución en la recurrencia de estados hipertensivos del embarazo por debajo de la semana 34 de gestación, aunque este resultado no sea estadísticamente significativo. A la hora de hacer tal afirmación hay que indicar que solo tres estudios, de los incluidos en la revisión, evalúan este punto y

que el estudio de mayor población no encuentra un beneficio significativo en la administración de heparina.

Heparina y abruptio

En esta revisión se incluyeron dos estudios que analizan el efecto de la heparina en la disminución de recurrencia del abruptio en una nueva gestación.^{23,24} (Figura 7) En la investigación de Martinelli y su grupo²³ no encontraron una diferencia significativa de disminución del riesgo en el grupo tratado *versus* el no tratado con heparina (diferencia de riesgo: -0.02, IC 95% (-0.06; 0.03) y en el ensayo de Rodger y coautores²⁴ tampoco se objetiva una diferencia significativa que pudiese justificar el tratamiento con heparina (diferencia de riesgo: 0.01, IC 95% (-0.03; 0.04). De los estudios revisados se concluye que la heparina no se asocia con disminución de la recurrencia del abruptio en una nueva gestación.

Heparina y feto pequeño para la edad gestacional

En nuestra revisión, siete de los ensayos analizan la hipotética ventaja que puede aportar

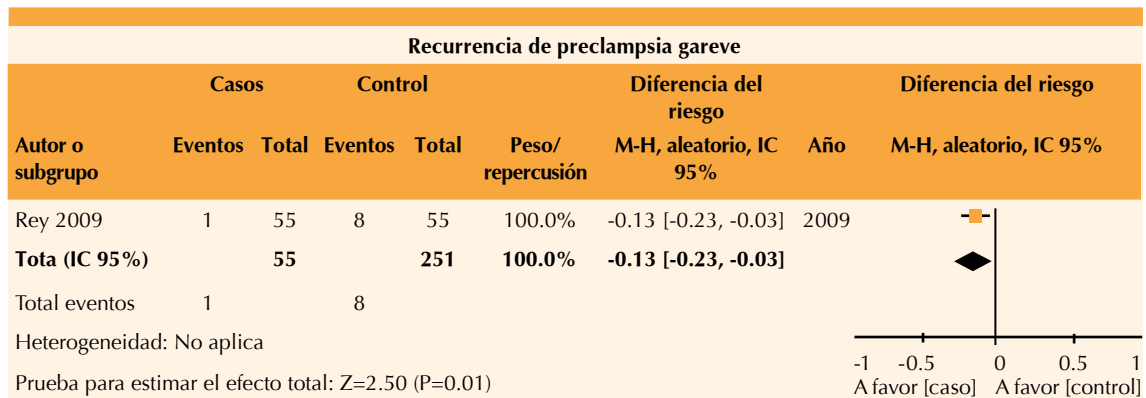


Figura 6. Evaluación de la intervención con heparina en la recurrencia de preeclampsia con criterios de gravedad.

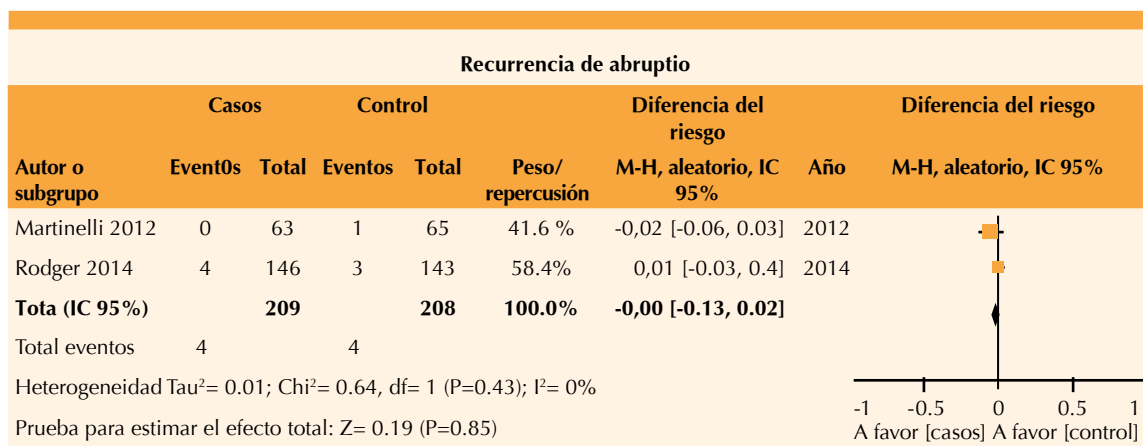


Figura 7. Evaluación de la intervención con heparina en la aparición de abrupcio de placenta.

la tromboprolifaxis para evitar fetos pequeños para la edad gestacional en embarazadas con antecedentes obstétricos desfavorables.¹⁹⁻²⁵ En contraste con la discrepancia que aparece en otros resultados evaluados en nuestra revisión, el tratamiento con heparina parece relacionarse, de manera significativa, con menores tasas de pequeño para la edad gestacional en un nuevo embarazo de una gestante que previamente tuvo una complicación relacionada con la placenta (diferencia de riesgo -0.08 IC 95% (-0.13;-0.02). Figura 8

Heparina y muerte fetal por encima de las 16-20 semanas de gestación

En esta revisión se analizaron cinco investigaciones que estudiaron el cambio de tendencia, en una nueva gestación, en pacientes tratadas con pautas diferentes de heparina.^{20,22-25} Se concluye unánimemente que el tratamiento con heparina durante la gestación no se relaciona con disminución del riesgo de muerte fetal después de las 16-20 semanas en una nueva gestación. (Diferencia de riesgo -0.00 IC 95% (-0.03; 0.02) Figura 9

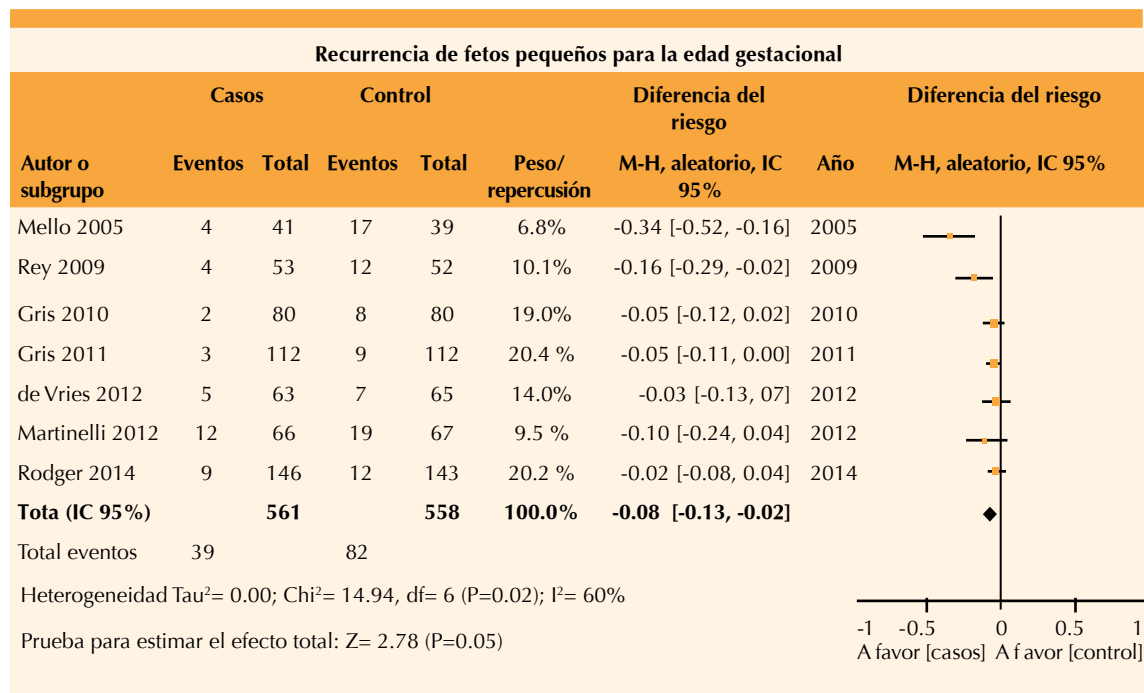


Figura 8. Evaluación de la intervención con heparina relacionada con fetos pequeños para la edad gestacional.

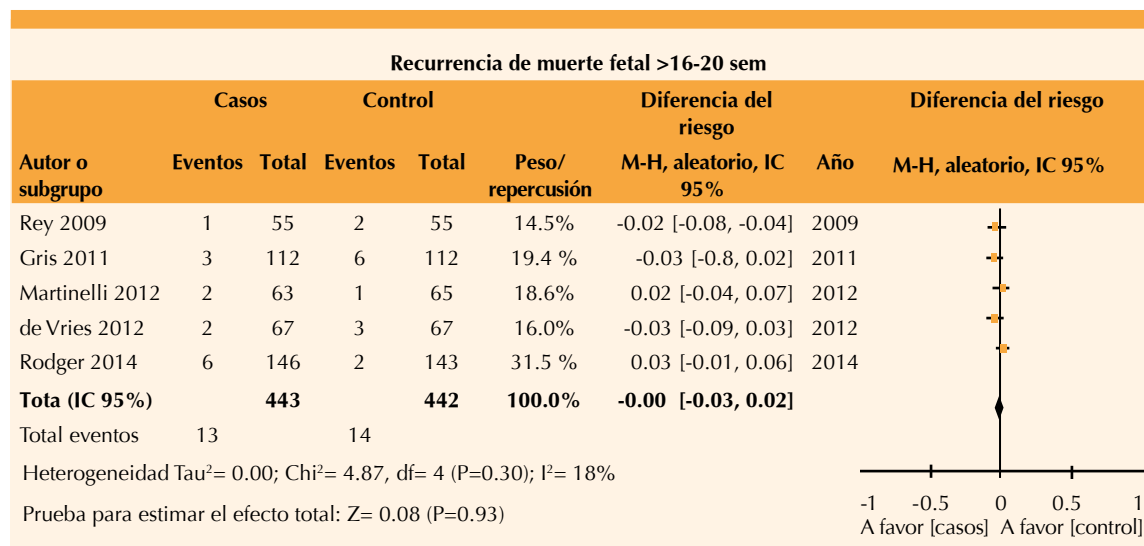


Figura 9. Evaluación de la intervención con heparina en muerte fetal por encima de las 16-20 semanas de gestación.

CONCLUSIÓN

Al parecer existe un solapamiento en la fisiopatología de las diferentes complicaciones relacionadas con la placenta, aunque ésta aún no se conoce a profundidad y por eso no se dispone de opciones válidas de tratamiento en la práctica asistencial. Una de las herramientas propuestas, y discutidas, es la activación inadecuada de la coagulación, y el tratamiento con heparina, que no está exento de riesgo y por ello su utilidad debe ser cuestionada a través de una revisión de la bibliografía al respecto.

De esta revisión se concluye que a pesar de la disminución en la recurrencia de complicaciones relacionadas con la placenta, como los estados hipertensivos del embarazo y feto pequeño para la edad gestacional con heparina, es necesario tener en mente que estos estudios incluyeron a mujeres con antecedentes obstétricos desfavorables y el periodo de reclutamiento puede ser muy lento e incurrir en sesgos derivados del diferente diagnóstico y tratamiento observado a lo largo del tiempo.

De la misma manera, en ninguno de los trabajos los evaluadores fueron cegados al grupo de tratamiento con lo que pudo haberse incurrido en sesgo de selección de la clasificación incorrecta, incorporando al grupo de tratamiento a las pacientes de más alto riesgo. Además, es importante matizar que los grupos de tratamiento, sus antecedentes y las pautas de éste son muy heterogéneas por lo que la interpretación de los resultados debe hacerse con cautela.

REFERENCIAS

1. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 191: 414-424
2. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2002; 77: 67-75
3. Servicio de Medicina Maternofetal, Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínico de Barcelona. Hipertensión y gestación. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/hipertensi%F3n%20y%20gestaci%F3n.pdf. Actualizado en 2013
4. Huppertz, B. Placental pathology in pregnancy complications. *Thrombosis Research*. 2011; 127, S96-S99
5. Elizalde-Valdés VM, Calderón-Maldonado AE, García Rillo-A, Díaz Flores M. Abruption placentae: morbimortalidad y resultados perinatales. *Medicina e Investigación* 2015;3(2):109-115
6. Luckas M. Fetal growth restriction in Obstetrics and Gynecology. An evidence-based text for MRCOG. Luesley DM, Baker PN (eds). Arnold (Publ). London 2004; p. 245-52
7. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, Davies G, Delisle MF, Hudon L, Mentecoglou S, Mundle W, Ouellet A, Pressey T, Pylypjuk C, Roggensack A, Sanderson F. Intrauterine growth restriction: sreening, diagnosis, and management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013; 35, 741-757
8. Christiansen DM, Elklit A, Oliff M. Parents bereaved by infant death: PTSD symptoms up to 18 years after the loss. *General Hospital Psychiatry*. 2013; 35, 605-611
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker LD, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haemology*. 2006; 132, 1271-196
10. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. The associatrion of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placetna-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS Medicine*. 2010; 7, e1000292
11. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(3):723-728
12. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks WR, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014. 12, 469-478
13. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. Farmacología humana. 5th ed. Elsevier; 2008. p. 899-903
14. D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di SN. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reproductive Sciences*. 2011, 18, 602-613
15. Greer IA, Brenner B, Gris JC. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *British Journal of Haematology*. 2014. 165, 585-599



16. Kingdom JC, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies. *Blood*. 2011. 118, 4780-4788
17. Urrútia G, Bonfill X. Declaración Prisma: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010. 135(11), 507-511. <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-declaracion-prisma-una-propuesta-mejorar-S0025775310001454?redirectNew=true>
18. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponible en www.cochrane-handbook.org
19. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. 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
20. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Mortin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. 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*. 2009. 7, 58-64
21. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, Baer G, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomized controlled NOH-AP trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010. 104, 771-779
22. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011. 106, 1053-1061
23. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, La Sala GB, Bozzo M, Rampello S, Marozio L, Diadei O, Gherardi G, Carminati S, Remuzzi G, Mannucci PM. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012. 119, 3269-3275
24. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, Clement AM, Coat S, Chan WS, Said F, Rey E, Robinson S, Khurana R, Demers C, Kovacs MJ, Solymoss S, Hinshaw K, Dwyer J, Smith G, McDonald S, Newstead-Angel J, McLeod A, Khandelwal M, Silver RM, Le Gal G, Greer IA, Keely E, Rosene-Montella K, Walker M, Wells PS; TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *The Lancet*. 2014. 384(9955): 1673-1683
25. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012. 10(1): 64-72
26. Kim M, Hayashi RH, Gambone JC. *Obstetric Hemorrhage and Puerperal Sepsis. Abruptio Placentae*. *Essential of Obstetrics and Gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010. p. 130-131
27. Hernández JM, Puente JM. Muerte fetal anteparto sin causa. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Cabero L (ed). Madrid: Ed. Panamericana. 2003. p 959-966.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems (OJS)* que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.