

Revista de Revistas

Heparina de bajo peso molecular versus aspirina a dosis baja en mujeres con una pérdida fetal y un desorden trombofílico constitucional (1)

Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-9.

Análisis crítico: MILENA ZAMBONI T., JORGE CARVAJAL C. PHD.

Unidad de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Se realizó una evaluación prospectiva del efecto de trombopprofilaxis en mujeres con pérdida fetal no explicada desde las 10 semanas de amenorrea. **Método:** A un total de 160 mujeres con mutación del factor V heterocigoto, mutación del gen de protrombina G20210A o deficiencia de Proteína S, se les administró 5 mg de ácido fólico diario, previo a la concepción, para ser continuado luego durante todo el embarazo y 100 mg de aspirina o 40 mg de la heparina de bajo peso molecular enoxaparina desde las 8 semanas de embarazo. **Resultados:** 23 de las 80 pacientes tratadas con aspirina a bajas dosis y 69 de las 80 pacientes tratadas con enoxaparina tuvieron un recién nacido sano (OR: 15,5; IC95% 7-34; $p < 0,0001$). Enoxaparina fue superior a dosis baja de aspirina en todos los subgrupos definidos de acuerdo al tipo de trombofilia hereditaria que presentaran. La asociación con deficiencia de proteína S y/o anticuerpos positivos para antiproteína S se asoció a peores resultados. El peso del recién nacido fue mayor en mujeres tratadas con enoxaparina y los recién nacidos pequeños para la edad gestacional fueron más frecuentes en pacientes tratadas con dosis bajas de aspirina. No se evidenció efectos colaterales significativos en las pacientes ni en los recién nacidos. **Conclusiones:** Como no hay argumentos que prueben que la aspirina a dosis bajas puede tener efectos deletéreos, estos resultados avalan el uso de enoxaparina en estos embarazos de alto riesgo.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

En mujeres con trombofilia hereditaria y antecedente de un aborto mayor a 12 semanas, ¿la trombopprofilaxis mejora el resultado perinatal?

Se ha demostrado que las trombofilias hereditarias están asociadas a un aumento del riesgo de aborto y muerte fetal (2,3). Sin embargo, se desconoce con certeza el beneficio del tratamiento antitrombótico en prevención secundaria que permita disminuir la incidencia de pérdidas fetales en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio prospectivo randomizado, no ciego.

Pacientes: Se incluyeron pacientes con el antecedente de una pérdida fetal mayor a 10 semanas. Se estudiaron con: histerosalpingografía, cariotipo para ambos padres, test de tolerancia a la glucosa, serología para toxoplasma, función tiroidea, niveles de prolactina, niveles de progesterona plasmática, anticuerpos antinucleares, anticuerpo antifosfolípidos, ausencia de déficit de antitrombina o proteína C y niveles de homocisteína. Las pacientes fueron estudiadas entre los 6 y 12 meses posteriores a la pérdida fetal. Los criterios de exclusión fueron: cualquiera de las etiologías analizadas previamente, antecedente de trombosis, defectos congénitos letales, SHE y sus complicaciones, cualquier enfermedad infecciosa

durante el embarazo, púrpura trombocitopénico idiopático, eritroblastosis fetal, trauma durante el embarazo, diabetes mellitus y tabaquismo mayor a 10 cigarrillos/día. Los criterios de inclusión fueron: un aborto mayor a 10 semanas asociado a mutación del factor V Leyden o mutación factor II G20210A o déficit de proteína S.

Intervención: Se randomizaron a las pacientes en 2 grupos de estudio, el primero recibió 100 mg de aspirina/día, el otro 40 mg de enoxaparina/día. La tromboprolifaxis se inició a las 8 semanas. Todas las pacientes recibieron ácido fólico 5 mg, al menos un mes previo a la concepción.

Resultado primario evaluado: Tasa de nacidos vivos, aborto desde las 8 semanas, complicaciones hemorrágicas en la madre y recién nacido, peso de nacimiento, cualquier complicación del embarazo y cualquier manifestación anormal en el recién nacido. Se analizó el total de las pacientes y 3 subgrupos: mutación del factor V Leyden, mutación gen de protrombina y déficit de proteína S.

Resultados: Todos los grupos fueron similares en cuanto a sus características demográficas y momento del aborto en embarazo anterior. El tratamiento con enoxaparina resultó en una mayor tasa de hijos vivos en todos los grupos analizados (Tabla I). El peso de nacimiento fue mayor en mujeres tratadas con enoxaparina que en mujeres tratadas con aspirina ($p < 0,005$). No se observaron diferencias en los efectos colaterales de ambos fármacos, en la incidencia de hemorragia ni otra manifestación anormal en el recién nacido.

C. Análisis crítico

Validez interna: La pregunta está claramente definida. El estudio agrega conocimiento nuevo del problema, dado que no existían estudios previos que compararan estos dos tratamientos en

mujeres con esta condición. Se describe claramente como fueron reclutadas las pacientes, no encontrándose sesgos de selección. No se describe como se realizó la randomización a una u otra rama del estudio. Las pacientes incluidas fueron adecuadamente seleccionadas para que no hubiesen otros factores confundentes. Se describe suficiente información de los sujetos reclutados y respecto de la intervención efectuada. No hubo doble ciego, situación que podría comprometer los resultados del estudio. Tampoco se explicita el cálculo del tamaño muestral.

Comentarios: El estudio evaluado es de buen diseño, apropiado a la pregunta que se intenta responder. Sin embargo, existen ciertos factores que obligan a la cautela:

i. No existe comparación de los tratamientos efectuados con placebo por lo que no es posible calcular la eficacia del tratamiento.

ii. No es ciego en cuanto a su randomización ni al tratamiento recibido, lo que podría conducir a sesgo (4). Este aspecto es aliviado pues se analizan puntos finales fuertes evitando el sesgo (ejemplo: muerte).

iii. No existe cálculo de tamaño muestral, determinando una magnitud desconocida de error tipo I o alfa. Nuestra estimación de tamaño muestral, estimando un 80% de pérdida reproductiva para este tipo de población y una disminución del 50% de este riesgo con tratamiento, requiere de un tamaño muestral de 21 pacientes por rama, para un valor de p de 0,05 y un poder de 80%. En consecuencia, si bien no fue calculado por los investigadores, el tamaño muestral sería apropiado.

Conclusión: El estudio responde a la pregunta definida en el diseño, aporta información novedosa que debe ser considerada en el manejo de mujeres con esta condición. Los resultados deben ser tomados con cautela, ante la falta de cálculo del tamaño muestral.

Tabla I

TASA DE NACIDOS VIVOS SEGÚN TRATAMIENTO EN PACIENTES PORTADORAS DE TROMBOFILIA HEREDITARIA E HISTORIA DE UN ABORTO MAYOR A 10 SEMANAS

	Recién nacidos vivos n (%)		OR (IC 95%)	Valor p
	Enoxaparina	Aspirina		
Total	69 (86%)	23 (29%)	15,5 (7-34)	<0,005
Mutación factor V Leyden	34 (94%)	12 (33%)	34 (7-166)	<0,005
Mutación factor II G20210A	24 (80%)	10 (33%)	8 (2,5-26)	<0,005
Déficit de proteína S	11 (79%)	01 (07%)	48 (4-526)	<0,005

BIBLIOGRAFÍA

1. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-9.
 2. Middeldorp S. Pregnancy failure and heritable thrombophilia. *Semin Hematol* 2007;44(2):93-7.
 3. Stella CL, How HY, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. *Am J Perinatol* 2006; 23(8):499-506. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* 2003;20(5):453-8.
-