

Síndrome Antifosfolipídico (SAF) en el embarazo

Protocolo de diagnóstico y manejo
basado en la evidencia

Julio de 2023

Autoridades Nacionales

Presidente de la Nación

Alberto Fernández

Ministra de Salud

Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Sandra Marcela Tirado

Secretario de Calidad en Salud

Alejandro Federico Colia

Subsecretario de Estrategias Sanitarias

Juan Manuel Castelli

Subsecretario de Calidad, Regulación y Fiscalización

Claudio Antonio Ortiz

Director Nacional de Abordaje por Curso de Vida

Marcelo Bellone

Directora Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria

María Teresita Ithurburu

Directora de Salud Perinatal y Niñez

Juliana Zoe Finkelstein

Director de Mejoramiento de la Calidad y Seguridad del Paciente

Mariano José Fernández Lerena

LENGUAJE INCLUSIVO: para la redacción del presente Protocolo se procuró favorecer el uso de un lenguaje inclusivo, no sexista y no binario. Se optó por la utilización de construcciones discursivas y términos no excluyentes, que contribuyeran al reconocimiento de la diversidad sexual y de género en su conjunto, sobre la base de las últimas normativas y actualizaciones vigentes en esta materia y las recomendaciones nacionales, así como también las ya publicadas por el Ministerio de Salud de la Nación que incorporan el lenguaje inclusivo ⁽¹⁾.

Participantes

Se conformó un equipo de coordinadores temáticos y metodológicos de la Dirección de Salud Perinatal y Niñez (Dirección Nacional de Abordaje por Curso de Vida) y la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, del Ministerio de Salud de la Nación, y un panel de expertos disciplinares (titulares y suplentes) en representación de diferentes entidades (instituciones, sociedades, asociaciones científicas y civiles, etc.), cuyos integrantes se presentan a continuación, por orden alfabético:

Coordinación temática

Área de Obstetricia y Ginecología. Dirección de Salud Perinatal y Niñez

María Julia Cuetos. Médica especialista en Tocoginecología. Coordinadora del área.

Ingrid Di Marco. Médica especialista en Tocoginecología. Consultora del área.

Josefina Pino. Médica especialista en Tocoginecología.

Alejandra De Bonis. Médica especialista en Hemoterapia y Hematología. Consultora del área.

Coordinación metodológica

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria

Giselle Balaciano. Licenciada en Nutrición. Magíster en Efectividad Clínica (IECS-UBA).

Silvia Clelia Chaves. Médica especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil. Maestrando en Efectividad Clínica (IECS-UBA).

Débora Lev. Médica especialista en Pediatría. Certificada en Epidemiología (JHBSPH).

Verónica Andrea Peuchot. Médica especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil (SATI-UBA). Magíster en Investigación Clínica (IUHI).

Verónica Laura Sanguine. Médica especialista en Tocoginecología. Maestrando en Efectividad Clínica (IECS-UBA).

Panel de expertos

Se conformó un panel interdisciplinario de consenso con 14 expertos –entre titulares y suplentes– provenientes de diversas profesiones, especialidades, entidades, sociedades, asociaciones, federaciones científicas, instituciones y Direcciones de los Ministerios de Salud Provinciales, entidades que se presentan a continuación, por orden alfabético:

Entidad a la que representa	Expertos integrantes del panel ^{*1}	
Academia Nacional de Medicina (ANM)	Analia Sánchez Lucero	Jefa del Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, de la ANM.
Asociación Argentina de Controversias en Obstetricia y Ginecología (AACOG)	Ignacio Pérez Tomasone	Médico Especialista en Tocoginecología (UBA). Vicepresidente de AACOG.
Asociación Argentina de Hemoterapia, Inmunohematología y Terapia Celular (AAHITC)	Susana Gastaldo	Médica Especialista en Medicina Transfusional y Hemofilia. Miembro de la Mesa Directiva de AAHITC. Coordinadora Provincial de Sangre de la provincia de Jujuy
Asociación Bioquímica Argentina (ABA)	Ricardo Forastiero	Bioquímico. Doctor en Química. Asesor en Hemostasia en Manlab.
Asociación Civil Colectiva Matriactiva	Hilda Ruda Vega	Dra. en Medicina. Profesora Adjunta Consulta de Obstetricia, del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina (UBA).
Asociación Civil Trombofilia y Embarazo	Adriana Sarto	Médica Hematóloga. Centro de Hematología de la Reproducción.
Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP)	Virginia Díaz	Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Investigadora.
Dirección de Programas de Salud Sexual y Reproductiva. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe	Sandra Formía	Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Asesora técnica de la Dirección de Programas de Salud Sexual y Reproductiva de la provincia de Santa Fe.
Dirección Provincial de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy	Claudia Andrea Castro	Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Directora Provincial de Maternidad e Infancia de Jujuy.
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)	Liliana Susana Voto	Médica. Profesora Emérita de Universidad de Buenos Aires. Jefa de Departamento Materno Infante Juvenil del Hospital Juan A. Fernández (CABA).
Fundación Bioquímica Argentina (FBA)	Diana García	Dra. en Bioquímica - Coordinadora del Curso a Distancia de Hemostasia en la FBA.

*1 Independientemente del número de expertos o expertas designados por cada entidad, al momento de la votación para consenso, se ha considerado un (1) voto por cada asociación /sociedad /federación /organización de filiación de las/os miembros del Panel.

Sociedad Argentina de Hematología (SAH)	María del Carmen Gallo (titular)	Médica Especialista en Hematología. Co-coordinadora de la Subcomisión de Hemostasia y Trombosis de la SAH.
	Fernando Chuliber (suplente)	Médico. Miembro de la Sociedad Argentina de Hematología.
Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)	Paula Alba (titular)	Médica Reumatóloga. Jefa del Servicio de Reumatología de Hospital Córdoba y Materno Neonatal. Coordinadora del Grupo de Estudio Síndrome Antifosfolípido (GESAF) de la Sociedad Argentina de Reumatología. Miembro de la Sociedad Argentina de Reumatología.

Han sido convocados, además, el Grupo Colaborativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT), la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER), la Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), la Federación Argentina de Medicina General (FAMG), quienes han declinado su participación (por escrito) y no se ha obtenido respuesta por parte de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE).

Edición

María del Carmen Mosteiro, Dirección de Salud Perinatal y Niñez.

Contenido

Participantes	3
Presentación.....	8
1. Introducción.....	9
2. Metodología.....	12
3. Preguntas.....	15
5. Discusión del panel (EtD).....	23
6. Marco regulatorio.....	45
7. Bibliografía.....	46
ANEXO 1: Tablas de Perfiles de evidencia.....	48
ANEXO 2: Votación de desenlaces.....	61

Índice de tablas

Tabla 1. AAS comparado con placebo en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.	48
Tabla 2. Heparina de bajo peso molecular comparado con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	49
Tabla 3. Heparina (HBPM o HNF) + AAS en comparación con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	50
Tabla 4. Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS en comparación con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	52
Tabla 5. Heparina no fraccionada (HNF) + AAS en comparación con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	53
Tabla 6. Heparina no fraccionada (HNF) + AAS en comparación con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	55
Tabla 7. Dosis altas de Heparina (No fraccionada o de Bajo Peso Molecular) + AAS, en comparación con dosis bajas de Heparina (No fraccionada o de Bajo Peso Molecular) + AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	57
Tabla 8. Dosis altas de Heparina No fraccionada + AAS, en comparación con dosis bajas de Heparina No fraccionada + AAS, en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	59
Tabla 9. Dosis altas de Heparina de Bajo Peso Molecular + AAS, en comparación con dosis bajas de Heparina de Bajo Peso Molecular + AAS, en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente.....	60

Abreviaturas

aPL	Anticuerpos antifosfolípidicos.
AAS	Ácido acetilsalicílico.
aCL	Anticardiolipina.
ECA	Ensayo controlado aleatorizado.
HBPM	Heparina de bajo peso molecular.
HCG	Hormona coriónica gonadotrófica.
HNF	Heparina no fraccionada.
LAC	Anticoagulante lúpico.
LES	Lupus Eritematoso Sistémico.
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino.
SAF	Síndrome Antifosfolípido.
SC	Subcutáneo.

Presentación

El presente Protocolo fue desarrollado con el objetivo de brindar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (SAF) en personas gestantes y para la profilaxis de eventos obstétricos adversos asociados, con el propósito de disminuir la variabilidad inapropiada de su abordaje en Argentina, con gran heterogeneidad en el manejo de esta condición durante el embarazo. Se procura, de este modo, desplegar estrategias unificadas para la detección oportuna y enfocar las acciones recomendadas que garanticen el acceso al diagnóstico y manejo por especialistas en el nivel de complejidad correspondiente a un embarazo de alto riesgo, a fin de mejorar los resultados maternos y perinatales.

Según el principio de equidad, tal lo establecido en la Ley Nacional N° 27.611/2020 –conocida como «Ley 1000 Días»– y en el marco de la estrategia sanitaria de Regionalización de la Atención Perinatal y Categorización de Servicios de Maternidad según Nivel de Resolución, se refuerza la necesidad de la atención y el cuidado integral de la salud durante el embarazo y la primera infancia. En el detalle de sus artículos queda señalada la responsabilidad de Ministerio de Salud de la Nación como autoridad de aplicación y su papel central en la aprobación de guías y protocolos sobre el cuidado de las personas gestantes que cursan un embarazo de alto riesgo que pudiera estar asociado a Trombofilia –como es el SAF– (Art. 23°) con un impacto negativo demostrado sobre la gestación cuando no se accede al diagnóstico oportuno y a la atención especializada para su manejo.

Este marco regulatorio y sanitario nos impone redoblar los esfuerzos para alcanzar los más altos resultados en la atención de la salud materna y perinatal, por lo cual el Ministerio de Salud de la Nación, a través del Área de Obstetricia y Ginecología de la Dirección de Salud Perinatal y Niñez, se propuso impulsar el «Protocolo de diagnóstico y manejo del SAF en el embarazo», convocando a un panel con alto compromiso de los expertos participantes, quienes desde sus múltiples disciplinas y representación federal, han otorgado a este documento un valor sin precedentes.

Sus contenidos, basados en la mejor evidencia científica disponible, vienen a acompañar un plan estratégico para nuevas adquisiciones de equipamiento e insumos orientado al fortalecimiento de los servicios, con la generación de guías y protocolos con sus diferentes componentes.

Estamos arribando a un lenguaje común sobre recomendaciones imprescindibles para implementar en la práctica del cuidado integral de las personas gestantes que padecen esta patología autoinmune para prevenir sus complicaciones y resultados adversos.

Por ello destaco la importancia de contar, por fin, con un instrumento de consenso amplio y federal respecto de los criterios diagnóstico y manejo del SAF durante el embarazo.

De esta forma es posible avanzar hacia una implementación de estrategias asistenciales fundadas en valores de equidad y solidaridad para garantizar el acceso a la salud de calidad.



Dra. Juliana Zoe Finkelstein
Directora de Salud Perinatal y Niñez

1. Introducción

Desde que se plantearon las bases para proponer el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos o Síndrome Antofosfolípido (SAF), su fisiopatología no ha sido completamente comprendida y subsisten cuestionamientos acerca de si los criterios de diagnóstico y manejo son universalmente aceptados⁽²⁾.

Es importante que los equipos profesionales a cargo de la atención prenatal de todas las personas gestantes puedan desplegar estrategias de detección oportuna de factores de riesgo desde la primera visita, ante la presencia de antecedentes obstétricos o trombóticos de sospecha de SAF. Tales estrategias tienen como objetivo la implementación de las acciones recomendadas, a fin de garantizar el acceso al diagnóstico y manejo multidisciplinario por parte de especialistas, en el nivel de complejidad correspondiente a un embarazo de alto riesgo, ya que esta intervención puede mejorar los resultados maternos y perinatales, según el principio de equidad. Así lo establece la Ley Nacional N° 27.611/2020: «Mil Días»⁽³⁾ y la estrategia sanitaria de Regionalización de la Atención Perinatal, en el marco de la Resolución N° 348/2003⁽⁴⁾ y la Resolución N° 495/2014⁽⁵⁾ de Categorización de los servicios según nivel de resolución.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por la aparición de trombosis venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aPL). En más del 50% de los casos se puede presentar como una patología aislada, o estar asociado a otra enfermedad autoinmune, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES).

Si bien aún no se cuenta con datos de la prevalencia nacional, los registros y estudios internacionales, realizados sobre cohortes con heterogeneidad étnica, informan que los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) se detectan en el 1 % al 5 % de las mujeres sanas en edad reproductiva. Estos anticuerpos se caracterizan por ser variables y fluctuantes a lo largo de la vida de estas personas, con momentos de actividad en los cuales podrán producir efectos trombóticos y ser detectables mediante determinaciones laboratorio. Sin embargo, si se considera el grupo de gestantes con malos resultados obstétricos asociados a esta condición autoinmunitaria, se reporta que entre el 10 % y el 29 % pueden ser portadoras de aPL^{(6) (7)}.

En la mujer en edad reproductiva, el SAF puede manifestarse inicialmente con problemas de fertilidad en etapas tempranas de la gestación, o bien en relación con complicaciones debidas a la insuficiencia placentaria e incluso muerte fetal, lo que incrementa la morbimortalidad materna y perinatal.⁽⁷⁾

Expertos internacionales referentes del tema han establecido consensos (Sapporo, Japón, 1998; y Sidney, Australia, 2006), a fin de establecer los criterios clínicos y de laboratorio necesarios para una clasificación.⁽⁸⁾

Sin embargo, los criterios para el diagnóstico siguen dividiendo a la comunidad científica y médica, con gran heterogeneidad en la adherencia a estos criterios y, en consecuencia, gran diversidad en el manejo estandarizado de esta condición durante el embarazo.

El concepto de **SAF obstétrico** involucra tanto criterios clínicos como de laboratorio, debido a que estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que este grupo de pacientes presenta mayor riesgo de disfunción placentaria (aborto espontáneo, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal), prematuridad, así como un incremento en el riesgo de eventos trombóticos a largo plazo.^{(9) (10) (11)}

En muchos de los casos, el manejo del SAF es incierto; y en estudios publicados se observaron complicaciones maternas y fetales en casi el 18 % de la positividad de aPL en la gestación, a pesar de su manejo y tratamiento de acuerdo con las recomendaciones actuales.⁽¹¹⁾

Por lo tanto, en ausencia de evidencia científica robusta sobre diversos aspectos del diagnóstico y profilaxis del SAF obstétrico, el juicio clínico y la experiencia resultan relevantes para mejorar los resultados perinatales.

1.1. Objetivo de este protocolo

Este documento fue desarrollado con el objetivo de brindar recomendaciones basadas en la evidencia para el **diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido (SAF) en las personas gestantes y la profilaxis de eventos obstétricos relacionados con el SAF**, con el propósito de disminuir la variabilidad inapropiada de su abordaje.

1.2. Alcance y población objetivo

Las recomendaciones están dirigidas a las y los profesionales que tienen responsabilidad en el cuidado de la salud de la mujer en edad reproductiva, personas con capacidad de gestar y embarazadas con SAF: médicos/as especialistas y residentes de Obstetricia/Ginecología, Clínica Médica, Medicina General, Hematología, Reumatología, Inmunología, Medicina Familiar y Comunitaria, Licenciadas/os en Obstetricia, que se desempeñan en establecimientos del Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención.

El protocolo pretende poder ser usado por quienes están a cargo de la toma de decisiones y miembros de entidades gubernamentales, con el fin de facilitar el proceso de implementación.

NO está dentro del alcance de este protocolo el manejo de los siguientes escenarios o poblaciones:

- Abordaje preconcepcional.
- Manejo de la persona gestante con sospecha de SAF refractario.
- Manejo de las complicaciones de SAF en personas gestantes.

1.3. ¿Cómo utilizar este protocolo?

En el Capítulo 3 (pág. 15) se presentan todas las preguntas que este grupo de trabajo se propuso responder. Por otra parte, en el Capítulo 4 (pág. 16), «Resumen de definiciones y recomendaciones», encontrará una síntesis de las recomendaciones basadas en la evidencia elaborada por el panel, junto a la fuerza y dirección de la recomendación definida al implementar la metodología GRADE.

La fuerza de la recomendación puede ser **FUERTE** o **CONDICIONAL (DÉBIL)**, y la dirección puede ser **A FAVOR** o **EN CONTRA**, dependiendo del balance de los dominios (Ver Cuadro 1, pág. 11).

Cuadro 1. Dominios que contribuyen con la fuerza de la recomendación. ⁽¹²⁾

Dominio	Comentario
Equilibrio entre resultados deseables e indeseables (considerando los estimadores de efectos), contemplando valores y preferencias.	Cuanto mayores sean las diferencias entre las consecuencias deseables e indeseables, es más probable que se justifique una recomendación fuerte. Cuanto menor sea el beneficio neto y menor la certeza de ese beneficio, es más probable que se justifique una recomendación condicional.
Confianza en la magnitud de las estimaciones del efecto de las intervenciones sobre los resultados importantes (calidad general de la evidencia para los resultados).	Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, es más probable que se justifique una recomendación fuerte.
Confianza en valores y preferencias y/o variabilidad.	Cuanto mayor sea la variabilidad en los valores y las preferencias, o la incertidumbre en los valores y las preferencias, es más probable que se justifique una recomendación condicional.
Uso de recursos.	Cuanto más altos sean los costos de una intervención (más recursos consumidos), es menos probable que se justifique una recomendación fuerte.

Como resultado del trabajo de la reflexión de los dominios que contextualizan la evidencia respecto a la experiencia de los profesionales, los valores de los pacientes, el uso de recursos y las particularidades territoriales, surgen 4 tipos de escenarios posibles. A continuación, en la Tabla 2, encontrará la interpretación de cada uno de ellos. ⁽¹³⁾

Cuadro 2. Significado de cada fuerza y sentido de la recomendación.

FUERTE A FAVOR	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo.
CONDICIONAL A FAVOR	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
CONDICIONAL EN CONTRA	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo.
FUERTE EN CONTRA	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo.

Por otra parte, en el Capítulo 5 (pág. 23), denominado «Discusión del panel», encontrará la transcripción de las reflexiones elaboradas por el panel de expertos mediante el debate estructurado propuesto por el Marco EtD (del inglés *Evidence to Decision*) de la metodología GRADE. El marco consiste en un trabajo estandarizado que le permite al panel elaborador “moverse” desde la evidencia hasta recomendación. ⁽¹⁴⁾

En dicho capítulo, junto con la recomendación, encontrará consideraciones adicionales. Las consideraciones adicionales son conceptos complementarios a la recomendación o sugerencias operativas basadas en la bibliografía y en la experiencia del panel de expertos durante el desarrollo de los Marcos EtD. Tienen como objetivo complementar las recomendaciones formuladas.

2. Metodología

El trabajo metodológico se llevó a cabo siguiendo los estándares de calidad de la metodología GRADE para el desarrollo de recomendaciones. ⁽¹⁵⁾

2.1. Declaración de conflicto de intereses

Todos los miembros del panel de expertos, firmaron un formato de conflicto de intereses. No se identificó ningún conflicto con potencialidad para introducir sesgos ni que pueda afectar las decisiones del grupo desarrollador.

2.2. Valoración

Torces miembros del panel, contestaron NO a todos los ítems. En un caso, refirieron un antecedente de participación en un proyecto de investigación y declararon que el vínculo no influenciaba en su participación. Uno de los expertos declaró haber recibido financiamiento en la participación de Congresos.

2.3. Declaración de independencia editorial

Se declara que el Ministerio de Salud de la República Argentina no influenció en el desarrollo de este protocolo.

2.4. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática con fecha de última actualización de la búsqueda el 30 de noviembre de 2022.

Para la búsqueda estructurada se trabajaron los términos de búsqueda de cada pregunta en lenguaje natural, trasladándose luego a lenguaje controlado para formar los conceptos de búsqueda y obtener mayor sensibilidad en la recuperación de artículos.

Los repositorios de citas consultados fueron: *Pubmed*, *Clinical Trials* y *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR); y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

Se utilizaron como filtro los idiomas inglés y español. Los conceptos de búsqueda utilizados fueron los siguientes:

Aborto: ("Abortion,Habitual"[Mesh] OR "Abortion, Habitua*" [All Fields] OR "Recurrent Miscarriage*" [All Fields] OR "Recurrent Abortior*" [All Fields] OR "Recurrent Early Pregnancy Loss" [All Fields])

Síndrome Antifosfolípido: ("Antibodies, Antiphospholipid"[Mesh] OR "Antibodies, Antiphospholipid" [All Fields] OR "Antiphospholipid Antibod*" [All Fields])

Profilaxis: ("Pre-Exposure Prophylaxis"[Mesh] OR "Post-Exposure Prophylaxis" [Mesh] OR Prophylax* [All Fields] OR "preventive therapy" [All Fields] OR "prevention and control" [All Fields] OR prevention [All Fields])

Por otro lado, se realizó búsqueda bibliográfica en literatura gris, evaluando documentos elaborados por las sociedades científicas, tesis de maestría o doctorales regionales, revistas locales no indexadas, etc.

Una vez realizada la búsqueda, los estudios a incluir fueron, en una primera instancia, excluidos por título *abstract*; luego, los incluidos pasaron a la instancia de revisión por texto.

Por otra parte, el panel de expertos se encontró en todo momento habilitado para facilitar al equipo metodológico la evidencia que creyera pertinente para la evaluación de su calidad y eventual incorporación al cuerpo de la evidencia.

2.5. Calificación de la certeza de la evidencia y riesgo de sesgo

Las guías encontradas fueron evaluadas con AGREE II ⁽¹⁶⁾; las revisiones sistemáticas (RS) fueron evaluadas utilizando la herramienta AMSTAR-2 ⁽¹⁷⁾; los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron mediante la herramienta de valoración de riesgo de sesgo RoB 2.0 ⁽¹⁸⁾; los estudios no aleatorizados, con ROBINS I ⁽¹⁹⁾; y, en el caso de los estudios observacionales, se utilizó la herramienta NOS (Newcastle Ottawa Scale) ⁽²⁰⁾.

2.6. Construcción de perfiles de evidencia

Para este protocolo se construyeron tablas con el perfil de evidencia de los artículos incluidos (si aplicaba) siguiendo la metodología GRADE, presentando de esta manera la información clave acerca de todos los desenlaces relevantes a considerar. Este perfil contiene información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. número de estudios, de pacientes, comparadores, etc.), los juicios acerca de la calidad de la evidencia (dominios), los resultados estadísticos clave y la certeza de la evidencia para cada desenlace. Ver Anexo 1. Tablas de Perfiles de Evidencia (pág. 48) ^{(21) (22) (23) (24) (25) (26)}. Para la elaboración de las tablas se utilizó el software GRADEpro ⁽²⁷⁾.

Aplicando esta metodología, la certeza en la evidencia podría resultar en alguno de los cuatro escenarios que se detallan a continuación en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Certeza en la evidencia según metodología GRADE. ⁽¹³⁾

Certeza	Interpretación
⊕⊕⊕⊕ ALTA	El estudio proporciona una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente, ante nueva evidencia, es BAJA .
⊕⊕⊕○ MODERADA	El estudio proporciona una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente, ante nueva evidencia, es MODERADA .
⊕⊕○○ BAJA	El estudio proporciona alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad que sea sustancialmente diferente (una diferencia suficientemente grande que pueda tener un efecto en la decisión) es ALTA .
⊕○○○ MUY BAJA	El estudio no proporciona una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente (una diferencia suficientemente grande que pueda tener un efecto en la decisión) es MUY ALTA .

2.7. Formulación y contextualización de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron formuladas en tres pasos, a saber:

- **Primero:** el panel votó la importancia de los desenlaces considerados siguiendo la metodología GRADE. Ver Anexo 2 «Votación de desenlaces» (pág. 61). Se consideró un voto por cada institución, sociedad, federación, asociación, programa provincial, etc., convocados a participar con sus expertos designados.
- **Segundo:** hubo una instancia asincrónica para la cual se envió al panel de expertos la evidencia resumida junto a un formulario electrónico para que pudieran completar en forma individual (una respuesta por institución) los dominios del marco EtD de GRADE.
- **Tercero:** con la respuesta del panel, el equipo metodológico elaboró un resumen de las reflexiones y los juicios del panel, elaborando las recomendaciones preliminares. Finalmente, en un encuentro sincrónico estos resúmenes y recomendaciones preliminares fueron presentados al panel mediante encuentros virtuales, durante los cuales tuvieron la oportunidad de realizar ajustes que creyeran pertinentes al material elaborado y debatir los puntos de disenso. La actividad sincrónica culminaba con la elaboración final de la recomendación.

3. Preguntas

1. Definiciones.
2. ¿Cuáles son los criterios para la sospecha de SAF?
3. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de SAF?
4. ¿Cuáles son los perfiles de riesgo en SAF?
5. ¿Cuál es el esquema profiláctico según el perfil de riesgo en personas gestantes con diagnóstico de SAF?
6. ¿En personas gestantes con SAF confirmado, cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con ácido acetil salicílico (AAS) en comparación con el placebo?
7. ¿En personas gestantes con SAF confirmado, cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con Heparina (cualquier tipo de Heparina) en comparación con AAS sola?
8. ¿En personas gestantes con SAF confirmado, cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con Heparina + AAS, en comparación con AAS sola?
9. ¿En personas gestantes con SAF confirmado, cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con Heparina de bajo peso molecular + AAS en comparación con Heparina no fraccionada + AAS?
10. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF, cuál es la dosis profiláctica adecuada?
11. ¿En qué momento empezar la profilaxis?
12. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HBPM, cuál es la utilidad del dosaje de factor antiX activado (aX) para el seguimiento de los pacientes bajo profilaxis?
13. ¿Ante qué situaciones clínicas discontinuar la profilaxis? (Consenso: Puntos de buena práctica)
14. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina, cuál es la conducta en cuanto a la anestesia neuroaxial ante el inicio espontáneo de parto?
15. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HBPM, cuándo es el momento oportuno de suspensión ante un procedimiento electivo (inducción del parto por vía vaginal o cesárea programada)?
16. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HNF, cuándo es el momento oportuno de suspensión ante un procedimiento electivo (inducción del parto por vía vaginal o cesárea programada)?
17. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF, cuándo es el momento oportuno de retomar el tratamiento post parto?

4. Resumen de definiciones y recomendaciones

En este capítulo encontrará el resumen de las definiciones y recomendaciones elaboradas.

4.1. Definiciones

Las definiciones presentadas a continuación se elaboraron en base a la evidencia actualmente disponible en el contexto de sospecha de SAF.

ABORTO RECURRENTE - Definición: 2 o más pérdidas de embarazo antes de la semana 10, en los que se han excluido causas anatómicas, hormonales y cromosómicas.

FETO MUERTO - Definición: una pérdida fetal más allá de la semana 10 de gestación.

EMBARAZO - Definición: se considera embarazo a todo aquel con confirmación de certeza, es decir ante un embrión con latido cardíaco positivo por ultrasonido y/o un nivel de Hormona Coriónica Gonadotrófica (HCG) > 500 UI/ml.

4.2. Recomendaciones

4.2.1. Criterios para sospecha de SAF

El Síndrome Antifosfolípido tiene características clínicas variadas y una variedad de auto anticuerpos. Prácticamente cualquier sistema puede verse afectado, incluidos:

- Trombosis de arteria periférica, trombosis venosa profunda.
- Enfermedad cerebrovascular, trombosis de los senos nasales.
- Pérdida del embarazo (ver 4.1. Definiciones).
- Preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- Livedo reticularis (patrón persistente violáceo, rojo o azul de la piel del tronco, brazos o piernas; no desaparece con el calentamiento y puede consistir en círculos regulares rotos o continuos); púrpura; ulceración cutánea.
- Trombocitopenia, anemia hemolítica.
- Endocarditis de Libman-Sacks y valvulopatía cardíaca: Por lo general, enfermedad de la válvula mitral o de la válvula aórtica y regurgitación con o sin estenosis. La insuficiencia mitral leve es muy común y, a menudo, no se encuentra sin otra patología. También puede haber vegetaciones en el corazón y las válvulas.
- Infarto de miocardio.
- Trombosis de retina.
- Nefropatía: las lesiones vasculares de los riñones pueden provocar una enfermedad renal crónica.
- Infarto suprarrenal.
- Necrosis ósea avascular.

Si usted no es especialista, ante la sospecha de SAF, articule una interconsulta o derivación con un/a especialista (contactar con los/las referentes/coordinadores de derivaciones de la Red Perinatal local/ provincial ante embarazo de alto riesgo, la red de laboratorio correspondiente a la zona y/o Maternidades de nivel 3B).

4.2.2. Criterios para Diagnóstico SAF

Se considerará diagnóstico de SAF si están presentes al menos uno de los criterios clínicos y el criterio de laboratorio.

Criterios clínicos

- 3 o más abortos de 10 o menos semanas, en los que se han excluido causas anatómicas, hormonales, infecciosas y cromosómicas.
- 1 o más aborto de más de 10 semanas.
- Un prematuro de menos de 34 semanas, debido a preeclampsia, eclampsia o complicaciones vasculo-placentarias.
- Trombosis arterial y/o venosa.

Criterios de laboratorio

Para el diagnóstico definitivo de SAF se necesitan:

- 2 (dos) resultados positivos de cualquiera de los 3 anticuerpos:
- separados por 12 semanas (entre cada laboratorio).
- al menos 12 semanas alejados de cualquier evento (obstétrico o trombótico).

Los anticuerpos que se solicitarán son:

- Anticuerpo anticardiolipina IgG e IgM;
- Anticuerpo anti- β 2-glicoproteína-1 IgG e IgM; y
- Anticoagulante lúpico.

Consenso

Se sugiere, en aquellas personas gestantes que no fueron estudiadas previamente fuera del embarazo y presentan criterio clínico, **solicitar anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo**. De obtener un resultado positivo, se considerará como un probable SAF, por lo que se deberá indicar profilaxis y confirmar el diagnóstico fuera del embarazo.

Opinión de expertos.

4.2.3. Definición de Perfiles de riesgo

Perfil de alto riesgo

La presencia (en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia) de:

- anticoagulante lúpico positivo –medido según las guías de la International *Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISHT)–; o
- de doble positividad de aPL (cualquier combinación de anticoagulante lúpico, anticuerpos aCL o anticuerpos anti β 2 glicoproteína I) o triple positividad (los tres subtipos); o
- la presencia de títulos persistentemente altos* de aPL. El perfil de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) de alto riesgo se asocia con un mayor riesgo de SAF trombótico y obstétrico.

Perfil de bajo riesgo

Anticuerpos aCL o anti- β 2 glicoproteína I, como hallazgo aislado de laboratorio, a títulos bajos-medios, especialmente si son transitoriamente positivos.

4.2.4. Recomendaciones: Profilaxis

Recomendación condicional

Se sugiere utilizar AAS diariamente desde la semana 12 hasta la semana 36,6 en personas gestantes con diagnóstico de SAF, como estrategia para disminuir la frecuencia de preeclampsia.

Certeza en la evidencia: **BAJA** ⊕⊕○○

Recomendación condicional

Se sugiere utilizar Heparina de bajo peso molecular + aspirina de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con diagnóstico de SAF obstétrico a partir de los criterios diagnósticos mencionados previamente por el panel, como estrategia para reducir las pérdidas de embarazo.

Certeza en la evidencia: **MODERADA** ⊕⊕⊕○

Consenso

Se sugiere utilizar Heparina de bajo peso molecular + aspirina de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con 2 abortos tempranos o 1 aborto más allá de la semana 10, más laboratorio con los anticuerpos positivos mencionados en los criterios diagnóstico de laboratorio.

Opinión de expertos.

* Títulos medios-altos de aPL. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG ; o IgM en suero o plasma presente en títulos >40 unidades de fosfolípidos IgG (GPL); o >40 unidades de fosfolípidos IgM (MPL); o >percentil 99, medidos por ELISA estandarizado. Anticuerpo anti β 2 glicoproteína I de isotipo IgG o IgM en suero o plasma en título >percentil 99, medido por ELISA estandarizado.

Consenso

Se sugiere utilizar Heparina de bajo peso molecular + aspirina de manera estandarizada, **SÓLO** en aquellas personas gestantes con laboratorio de alto riesgo.

Opinión de expertos.

Recomendación condicional

Se sugiere **utilizar Heparina no fraccionada + aspirina**, de manera estandarizada en aquellas personas gestantes con diagnóstico de SAF obstétrico obtenido a partir de los criterios internacionales, ante la falta o imposibilidad de acceder a la Heparina de bajo peso molecular como estrategia para incrementar la frecuencia de Recién Nacido Vivo –reducir la frecuencia de pérdida del embarazo–, sin generar incremento en la frecuencia de trombocitopenia.

Certeza en la evidencia: MUY BAJA ⊕○○○

Consenso

Se sugiere **utilizar Heparina no fraccionada + aspirina** de manera estandarizada **SÓLO** en aquellas personas gestantes con dos (2) abortos tempranos o un (1) aborto más allá de la semana 10, más laboratorio con los anticuerpos positivos mencionados en los criterios diagnóstico de laboratorio, ante la falta o imposibilidad de acceder a la Heparina de bajo peso molecular.

Opinión de expertos.

Consenso

Se sugiere **utilizar Heparina no fraccionada + aspirina** de manera estandarizada **SÓLO** en aquellas personas gestantes con laboratorio de alto riesgo, ante la falta o imposibilidad de acceder a la Heparina de bajo peso molecular.

Opinión de expertos.

Consenso

Dosis de Heparina recomendadas en profilaxis:

Heparina de bajo peso molecular:

Enoxaparina, 40 mg, subcutáneo (SC), una vez al día.

Heparina no fraccionada:

Primer trimestre: 5.000–7.500 unidades, SC, cada 12 horas.

Segundo trimestre: 7.500–10.000 unidades, SC, cada 12 horas.

Tercer trimestre: 10.000 unidades, SC, cada 12 horas.

Consenso

Se sugiere **iniciar la profilaxis** ante la confirmación de certeza del embarazo, con embrión con latido cardíaco positivo por ultrasonido y/o un nivel de Hormona Coriónica Gonadotrófica (HCG) > 500 UI/ml.

Opinión de expertos.

Consenso

Se sugiere **NO** realizar dosaje de factor antiX activado (aX) para el seguimiento de las personas gestantes bajo profilaxis

Opinión de expertos.

Consenso**Situaciones clínicas para discontinuar la profilaxis:**

En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina, suspender ante la aparición de uno o más de los siguientes eventos adversos:

- Signos de sangrado activo.
- Reacciones alérgicas.
- Signos de necrosis cutánea (en el sitio de aplicación).
- Trombocitopenia.
- Hipertensión Arterial (HA) severa refractaria al tratamiento, con indicación de finalización inminente del embarazo.
- Inicio espontáneo de contracciones que haga presumir la terminación inminente de la gestación (a cualquier edad gestacional)

NOTA: Ante la discontinuación de la tromboprofilaxis se sugiere el manejo con métodos mecánicos de profilaxis y consulta con un/a especialista en hematología.

4.2.5. Recomendaciones:

Inicio espontáneo del trabajo parto

Consenso

En personas gestantes, con diagnóstico confirmado de SAF bajo profilaxis con Heparina, se sugiere educar a la paciente para no aplicarse la Heparina (de ningún tipo) en caso de inicio de trabajo de parto* a cualquier edad gestacional.

Opinión de expertos.

* Pautas de alarma de inicio de trabajo de parto: rotura de membranas, o si tiene sangrado vaginal, o contracciones regulares.

Consenso

En personas gestantes, con diagnóstico confirmado de SAF bajo profilaxis con Heparina, se recomienda **no aplicar anestesia neuroaxial si se aplicó Enoxaparina en las últimas 12 horas.**

Opinión de expertos.

4.2.6. Recomendaciones: Procedimientos electivos

Consenso

En personas gestantes, con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina de bajo peso molecular, considere ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada) un intervalo ≥ 12 horas entre la aplicación y el procedimiento.

Opinión de expertos.

Consenso

En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HNF a baja dosis (es decir, 5.000 U, SC, dos veces al día), ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada), considere un intervalo de 4 a 6 horas antes de colocar anestesia neuroaxial, o evaluar el estado de coagulación, según las recomendaciones de la *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA)*, para los procedimientos electivos.

Opinión de expertos.

Consenso

En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HNF a dosis intermedia (por ejemplo, 7.500 U, SC, dos veces al día; o bien 10.000 U, SC, dos veces al día), ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada), considere un intervalo ≥ 12 horas y evaluar el estado de coagulación antes de colocar una anestesia neuroaxial.

Opinión de expertos.

Consenso

En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina endovenosa, ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada), considere detener la infusión de 4 a 6 horas y luego evaluar el estado de coagulación antes de colocar un anestésico neuroaxial.

Consenso. Opinión de expertos.

4.2.7. Recomendaciones: Reinicio posparto

Nota: La decisión debe ser individualizada de acuerdo a los factores de riesgo de la paciente.

Consenso

En personas gestantes con diagnóstico de SAF, ante la necesidad de realizar trombotoprofilaxis posparto, se sugiere realizarla con una duración entre 6 a 8 semanas.

Opinión de expertos.

Consenso

En personas gestantes con diagnóstico de SAF y necesidad de trombotoprofilaxis posparto, en el caso de profilaxis con HNF, se sugiere reiniciar con 7.500 o 10.000 U, SC, cada 12 horas, esperando al menos 1 hora después del bloqueo radicular y 1 hora del retiro del catéter de anestesia peridural –de haber recibido–.

Opinión de expertos.

Consenso

En personas gestantes con diagnóstico de SAF y necesidad de trombotoprofilaxis posparto, en el caso de la HBPM se sugiere reiniciar la profilaxis a dosis profiláctica, esperando al menos 12 horas después del bloqueo radicular y al menos 4 horas después de la extracción del catéter de anestesia peridural.

Opinión de expertos.

5. Discusión del panel (EtD)

En este capítulo encontrará, en las tres primeras preguntas, la resultante del consenso del panel.

A partir de la pregunta 4, el material se organiza de la siguiente manera:

- **Evidencia:** corresponde al resumen de la misma.
- **Discusión del panel:** incluye las reflexiones del panel, al contextualizar la evidencia para nuestra región.
- **La(s) recomendación(es)** resultante(s) del debate.

5.1. Definiciones

El panel votó, por consenso, la utilización de las siguientes definiciones, las que serán empleadas para el abordaje de SAF:

- **Aborto recurrente:** 2 o más pérdidas de embarazo antes de la semana 10, en las que se han excluido las causas anatómicas, hormonales y cromosómicas.
- **Feto muerto:** una pérdida fetal más allá de la semana 10.
- **Embarazo:** se considera *embarazo* a todo aquel con confirmación de certeza, es decir, ante un embrión con latido cardíaco positivo por ultrasonido o un nivel de Hormona Coriónica Gonadotrófica (HCG) > 500 UI/ml.

5.2. ¿Cuáles son los criterios para la sospecha de SAF?

El panel consensuó adaptar las recomendaciones realizadas en el Reino Unido por la agencia NICE, en su “revisión viva” sobre la evidencia del tema, cuya última actualización fue realizada en agosto de 2020 ⁽²⁸⁾.

Con respecto a la presentación*

El Síndrome Antifosfolípido presenta características clínicas variadas y una variedad de autoanticuerpos. Prácticamente cualquier sistema puede verse afectado, incluidos:

- Trombosis de arteria periférica, trombosis venosa profunda.
- Enfermedad cerebrovascular, trombosis de los senos nasales.
- Pérdida del embarazo (ver 5.1. Definiciones).
- Preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

* Basada en *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. BMJ. 2010; *Antiphospholipid syndrome*. Lancet. 2010 y Abreu M, Danowski A, Wahl D et al., *The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features*, 2015, *Autoimmun Rev*. Volume 14, Issue 5, May 2015, pp. 401-414.

- Livedo reticularis (patrón persistente violáceo, rojo o azul en la piel del tronco, brazos o piernas; no desaparece con el calentamiento y puede consistir en círculos regulares rotos o continuos), púrpura, ulceración cutánea.
- Trombocitopenia, anemia hemolítica.
- Endocarditis de Libman-Sacks y valvulopatía cardíaca: habitualmente, enfermedad de la válvula mitral o enfermedad de la válvula aórtica y, por lo general, regurgitación con o sin estenosis. La insuficiencia mitral leve es muy común y, a menudo, no se encuentra sin otra patología. También puede haber vegetaciones en el corazón y las válvulas.
- Infarto de miocardio.
- Trombosis de retina.
- Nefropatía: las lesiones vasculares de los riñones pueden provocar una enfermedad renal crónica.
- Infarto suprarrenal.
- Necrosis ósea avascular.

Si usted no es especialista, ante la sospecha de SAF, articule una interconsulta o derivación con un/a especialista (contactar con los/las referentes/coordinadores de derivaciones de la Red Perinatal local/ provincial ante embarazo de alto riesgo, la red de laboratorio correspondiente a la zona y/o Maternidades de nivel 3B).

5.3. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de SAF?

Para el diagnóstico del SAF, el panel consensuó adherir a la definición adoptada en la República Argentina por la Federación Argentina de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FASGO) en su documento «Guía de recomendación FASGO 2021. Trombofilia en edad reproductiva»* (29) y adaptarla, junto a consideraciones complementarias elaboradas en el Reino Unido por la agencia NICE en su “revisión viva” acerca de la evidencia sobre el tema, cuya última actualización fue realizada en agosto de 2020.

5.3.1. Diagnóstico de SAF: Criterios clínicos

- 3 o más abortos de 10 o menos semanas, en los que se han excluido las causas anatómicas, hormonales, infecciosas y cromosómicas.
- 1 aborto o más, de más de 10 semanas.
- Un prematuro de menos de 34 semanas, debido a preeclampsia, eclampsia o a complicaciones vásculo-placentarias.

* Si bien el documento FASGO 2021 lleva el título de “Guía”, su calidad no fue evaluada por medio de AGREE II por lo que, técnicamente, corresponde a un consenso. Si bien dice utilizar el sistema de gradación de la evidencia ABCD, presentan recomendaciones con GRADO A aclarando que no cuentan con evidencia, a pesar de que tales recomendaciones deberían provenir de ECAs o de Revisiones Sistemáticas. De igual manera, hay recomendaciones B y C sin evidencia. Por todo ello, desde el punto de vista metodológico, se la considera como un consenso.

- Trombosis arterial o venosa.

5.3.2. Diagnóstico de SAF: Criterio de laboratorio

Para el diagnóstico definitivo de SAF: Se necesitan dos (2) resultados positivos de cualquiera de los tres anticuerpos:

- Separados entre sí por 12 semanas.
- Alejados por, al menos, 12 semanas de cualquier evento (obstétrico o trombótico).

Los anticuerpos que se solicitarán son:

- anticuerpo anticardiolipina IgG e IgM;
- anticuerpo anti- β 2-glicoproteína-1 IgG;
- IgM y anticoagulante lúpico.

Se considerará diagnóstico de SAF si están presentes: al menos uno de los criterios clínicos y el criterio de laboratorio.

Consideraciones adicionales

Consenso

En aquellas personas gestantes, que no fueron estudiadas previamente fuera del embarazo y presentan criterio clínico, se sugiere solicitar anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo.

De ser positivo el resultado, se considerará como un probable SAF, por lo que se deberá indicar profilaxis y confirmar el diagnóstico fuera del embarazo.

Opinión de expertos.

5.4. ¿Cuáles son los perfiles de riesgo obstétrico en el SAF?

Evidencia

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) publicó en 2019 un documento con recomendaciones basadas en evidencia, a partir de una revisión sistemática realizada hasta enero de 2018, sobre el manejo del Síndrome Antifosfolípido (SAF) en adultos. Para el proceso de desarrollo de las recomendaciones utilizaron la metodología propuesta por los estándares del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Las recomendaciones acerca de estas definiciones fueron elaboradas por consenso.

El tipo de anticuerpo antifosfolípido (aPL), la presencia de múltiples (dobles o triples) frente a un solo tipo de aPL, su título (MODERADA-alto vs bajo) y la persistencia de la positividad de aPL en mediciones repetidas se definen como el “perfil de aPL”. El perfil de aPL es un factor importante que determina el riesgo de eventos trombóticos y obstétricos y, en consecuencia, la intensidad del tratamiento.

Perfil de alto riesgo

La presencia (en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia) de anticoagulante lúpico (medido según las guías de la ISHT), o de doble positividad de aPL (cualquier combinación de anticoagulante lúpico, anticuerpos aCL o anticuerpos anti $\beta 2$ glicoproteína-1) o triple positividad (los tres subtipos), o la presencia de títulos persistentemente altos* de aPL. El perfil de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) de alto riesgo se asocia con un mayor riesgo de SAF trombótico y obstétrico.

Perfil de bajo riesgo

Anticuerpos aCL o anti- $\beta 2$ glicoproteína-1 como hallazgo aislado de laboratorio, a títulos bajos-medios, especialmente si son transitoriamente positivos⁽³⁰⁾.

Un artículo de revisión del tema publicado en Nueva York por David et al. que no fue considerado en la revisión de EULAR por haber sido publicado en mayo del 2018, propone tres perfiles de riesgo según la siguiente clasificación:

- **Alto riesgo:** test de anticoagulante lúpico positivo con o sin títulos MODERADAs-altos de anticuerpos aCL o anti- $\beta 2$ glicoproteína I IgG o IgM.
- **Riesgo MODERADA:** test de anticoagulante lúpico negativo con títulos MODERADAs-altos de anticuerpos aCL o anti- $\beta 2$ glicoproteína I IgG o IgM.
- **Bajo riesgo:** test de anticoagulante lúpico negativo con títulos bajos de anticuerpos aCL o anti- $\beta 2$ glicoproteína-1 IgG o IgM.

Por otra parte, los autores enuncian que los perfiles tienen implicancias diagnósticas ya que los perfiles de riesgo –tanto MODERADA como alto– son importantes y un perfil alto brinda más confianza en el diagnóstico⁽³¹⁾.

5.4.1. Discusión del panel

La mayor parte de los miembros del panel consensuó en la adaptación de la clasificación de riesgo de EULAR publicada en 2019⁽³⁰⁾. Asimismo, expresaron que, al considerar que García et al. señalan que el perfil alto brinda más confianza en el diagnóstico, el perfil de alto riesgo de la EULAR (que considera persistencia, o doble o triple positividad o persistencia de niveles altos) tendría mejor poder para discriminar, evitando el sobrediagnóstico generado por un solo *test* de anticoagulante lúpico positivo.

5.4.2. Definición de Perfiles de riesgo obstétrico en SAF

Perfil de alto riesgo

La presencia (en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia) de anticoagulante lúpico positivo (medido según las guías de la ISHT), o de doble positividad de aPL (cualquier combinación de anticoagulante

* Títulos medios-altos de aPL. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma presente en títulos > 40 unidades de fosfolípidos IgG (GPL) o > 40 unidades de fosfolípidos IgM (MPL), o > percentil 99, medidos por ELISA estandarizado. Anticuerpo anti $\beta 2$ glicoproteína-1 de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma en título > percentil 99, medido por ELISA estandarizado.

lúpico, anticuerpos aCL o anticuerpos anti β 2 glicoproteína-1) o triple positividad (los tres subtipos), o la presencia de títulos persistentemente altos* de aPL. El perfil de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) de alto riesgo se asocia con un mayor riesgo de SAF trombótico y obstétrico.

Perfil de bajo riesgo

Anticuerpos aCL o anti- β 2 glicoproteína-1, como hallazgo aislado de laboratorio, con títulos bajos-medios, especialmente si son transitoriamente positivos⁽³⁰⁾.

5.5. ¿Cuál es el esquema profiláctico según el perfil de riesgo en personas gestantes con diagnóstico de SAF?

5.5.1. Evidencia

No se encontraron estudios primarios que evalúen la eficacia y seguridad de las intervenciones según grupo de riesgo.

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) publicó en el 2019 un documento con recomendaciones basadas en evidencia, a partir de una revisión sistemática realizada hasta enero del 2018, sobre el manejo del Síndrome Antifosfolípidos (SAF) en adultos. Para el proceso de desarrollo de las recomendaciones utilizaron la metodología propuesta por los estándares del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Las recomendaciones acerca de estas definiciones fueron elaboradas por consenso.

En este documento enuncian la definición de alto y bajo riesgo y elaboraron recomendaciones NO GRADE en donde en el capítulo de SAF obstétrico enuncian que consideran a la evidencia indirecta dado que, ninguno de los estudios realizó un análisis específico de mujeres con perfil APL de alto riesgo⁽³⁰⁾.

5.6. ¿En personas gestantes con SAF confirmado, cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con ácido acetil salicílico (AAS) en comparación con el placebo?

5.6.1. Evidencia

Un ensayo clínico aleatorizado, publicado por Pattison en el 2000, tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la terapia con Ácido Acetil Salicílico (aspirina, AAS) en dosis bajas para el tratamiento de mujeres con anticuerpos antifosfolípidos cuando el aborto espontáneo recurrente era la única secuela. Incluyó a 50 mujeres, con el antecedente de tres o más abortos recurrentes y anticuerpos antifosfolípidos persistentes, que asistieron a un hospital obstétrico de tercer nivel. No especifican el riesgo. Excluyeron a aquellas con lupus eritematoso sistémico y con historia de trombosis. Las participantes fueron aleatorizadas para recibir 75 mg/día de aspirina o placebo.

Respecto de los resultados, la evidencia sobre el efecto de AAS con respecto al placebo es muy incierta en cuanto a la frecuencia de los desenlaces RN vivo, preeclampsia, parto prematuro de un RN vivo, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), eventos adversos en la mujer, eventos adversos en el recién nacido y pérdida del embarazo.

La confianza en la certeza de la evidencia evaluada con GRADE es muy baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión. Ver Anexo 1, Tabla 1 (pág. 48).⁽³²⁾

En 2019, las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, con base en evidencia sobre “Hipertensión en el embarazo: Diagnóstico y manejo”, explicitan como recomendación “*Aconseje a las mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia que tomen 75–150 mg de aspirina diariamente desde las 12 semanas hasta el nacimiento del bebé*”, considerando entre las personas de alto riesgo aquellas con diagnóstico de SAF.⁽²⁸⁾

5.6.2. Discusión del panel. Marco EtD.

Balance entre riesgos y beneficios

La mayoría del panel consideró un balance entre riesgos y beneficios probablemente positivo ya que, si bien la evidencia es incierta con respecto al placebo en personas con SAF obstétrico, parte del panel destacó que los beneficios estarían orientados a la prevención de preeclampsia.

Aceptabilidad de las personas

El panel consideró que, probablemente, la prescripción o no prescripción de AAS sí sería aceptada, ya que las personas deben ser parte de la toma de decisiones con respecto a su patología y aceptan las sugerencias si se les explica el motivo de la decisión.

Además, consideraron que generalmente las personas tienden a creer que la tecnología puede solucionar todos los problemas –y, en muchas oportunidades, el personal de salud, también–. La información es un derecho de los pacientes. Los riesgos a que están expuestos les deben ser explicados con claridad y de manera comprensible, prestando particular atención al modo como se les transmite la información. Por otra parte, es necesario reforzar en el personal de salud el principio de la ética médica: “*primum non nocere*” (“lo primero es no hacer daño”) –prevención cuaternaria–. Si no está demostrado un beneficio claro, es mejor abstenerse. Además, si en el futuro se llegara a demostrar que no es beneficiosa o que es perjudicial, será muy difícil volver atrás. El efecto del AAS en pacientes que sólo tienen antecedente de aborto recurrente no es contundente. De lo contrario, los resultados habrían sido claros, aun con pocos pacientes. Es importante resaltar que el estudio excluye a las personas de alto riesgo, con LES o antecedentes de trombosis, por lo que las recomendaciones no serían aplicables a estos subgrupos.

Impacto sobre la equidad

El panel consideró que el uso de AAS tendría un impacto positivo en relación con la equidad, ya que es una droga fácilmente accesible para las personas con indicación de recibirla.

Sin embargo, consideraron que, si bien es una medicación económica y accesible, al no ser un tratamiento cuya aplicación esté respaldada por la evidencia, terminaría teniendo un impacto negativo sobre la equidad en aquellas pacientes que no se benefician con su uso.

Impacto sobre los costos

El panel consideró que el uso del AAS no tendría un impacto considerable sobre los costos ya que se trata de una droga barata. Sin embargo, consideraron que al costo monetario directo de la medicación –aunque menor–, debe sumarse el costo económico potencial (para el sistema de salud, las personas y la sociedad) de los eventos adversos maternos y neonatales cuyo cambio (en más o en menos) tampoco resultó significativo.

Esto se debe a que se corre el riesgo de incrementar los costos para el tratamiento de efectos adversos potenciales, y de perder el costo de oportunidad para invertir en otras acciones de eficacia comprobada para la salud de las personas gestantes

Factibilidad

El panel consideró que el uso del AAS es factible por ser una medicación accesible y por la falsa impresión de “inocuidad” que provoca en la comunidad. Pero resaltaron el hecho de que no hay evidencia para su recomendación de manera generalizada.

Recomendación

Se sugiere **utilizar AAS** diariamente desde la semana 12 hasta la semana 36,6 en personas gestantes con diagnóstico de SAF, como estrategia para disminuir la frecuencia de preeclampsia.

Consideraciones adicionales

Entre los factores considerados como **de alto riesgo** para el desarrollo de preeclampsia se encuentra el diagnóstico de SAF.

En el caso de tener indicación de AAS por otras comorbilidades, seguir las recomendaciones de las guías del manejo de la patología.

5.7. En personas gestantes con SAF confirmado, ¿Cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con Heparina (cualquier tipo de Heparina) en comparación con AAS sola?

5.7.1. Evidencia

Una revisión sistemática con meta análisis, publicada en el 2020 por el grupo Cochrane⁽³³⁾, tuvo como objetivo evaluar los efectos del ácido acetil salicílico (AAS) o la Heparina o ambas, para mejorar los resultados del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentes (en dos ocasiones separadas), anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (aCL) o anticuerpos anti- β 2 glicoproteína-1 ($\alpha\beta$ 2GPI), o una combinación, y pérdida recurrente del embarazo (dos o más, que no tienen que ser consecutivas). La pérdida de embarazo implica cualquier aborto espontáneo o pérdida fetal, según lo definen los autores del ensayo en los artículos incluidos. No realizaron análisis de subgrupos según el riesgo. La última fecha de revisión de la literatura fue junio del 2019.

El desenlace primario fue recién nacido vivo. Los desenlaces secundarios para la madre fueron: pre eclampsia, eventos adversos (sangrados, trombocitopenia o reacciones alérgicas), tromboembolismo venoso o arterial y pérdida del embarazo.

Respecto a los resultados, encontraron solo un trabajo (Alalaf 2012) que evaluaba Heparina sola vs AAS, solo consideraron la comparación con Heparina de bajo peso molecular (HBPM). La intervención fue Bemiparin 2500 UI/día, subcutánea, y el control AAS 100 mg/día.

La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría incrementar la frecuencia de recién Nacido Vivo. (Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo)

La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría dar como resultado ninguna diferencia en la frecuencia de los desenlaces pre eclampsia, eventos adversos en la madre (sangrado), tromboembolismo venoso o arterial. (Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo).

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la frecuencia de ocurrencia de parto prematuro de un recién nacido vivo. (Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo e imprecisión).

La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría reducir la frecuencia de pérdida de embarazo. (Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo).

La revisión sistemática es de alta confianza valorada por AMSTAR-2. Ver Anexo 1, Tabla 2 (pág. 49).⁽³³⁾

5.7.2. Discusión del panel. Marco EtD

Balance entre riesgos y beneficios

El panel consideró que el balance entre riesgos y beneficios probablemente sí sea positivo a la hora de usar Heparina en pacientes con diagnóstico de SAF ya que, si bien la evidencia global es de baja certeza, ponderaron como de relevancia el desenlace «Recién nacido vivo».

Sin embargo, también pusieron en consideración que la evidencia actualmente disponible cuenta con un número pequeño de pacientes para estimar otros efectos, especialmente los efectos adversos maternos que impactarían sobre la morbilidad materna y, además, destacaron la falta de análisis de subgrupos. Esto lleva a ser cautos en cuanto a la recomendación en pacientes con SAF en general.

Aceptabilidad de parte de las personas

El panel consideró que la prescripción de Heparina sería una práctica probablemente aceptada por las personas, al explicarles cuáles son los beneficios y los potenciales riesgos de su uso.

Sin embargo, también plantearon como una preocupación la “promoción no científica” del uso de la Heparina en la comunidad, cuando la evidencia científica no es clara en relación a los beneficios, marcando que su difusión ha hecho que sea ampliamente aceptada a pesar de la falta de evidencia certera.

Pusieron en valor la relevancia de la decisión médica en base al diagnóstico, la historia obstétrica y el perfil de riesgo de la persona.

Impacto sobre la equidad

El panel consideró que la implementación del uso de Heparina tendría un impacto probablemente positivo sobre la equidad en el subgrupo de personas que realmente tengan indicación de recibirla.

Sin embargo, también destacaron que es difícil hablar de equidad o accesibilidad al implementar una medicación cuando existe muy baja evidencia acerca de los beneficios de su uso. Si se aconsejara su administración en forma estandarizada, aumentaría el gasto en salud lo que implicaría un impacto negativo sobre la equidad

por la falta de acceso de personas, dependiendo de la cobertura con la que cuenten. Para pacientes cubiertas por una obra social privada, sindical o del Estado, es accesible porque está cubierto por el Programa Médico Obligatorio (PMO). Quedarían fuera de esta posibilidad las personas gestantes sin cobertura.

Concluyeron que, para hablar de equidad, es necesario determinar qué subgrupos se beneficiarían con el tratamiento.

Impacto sobre los costos

El panel consideró que la implementación del uso de Heparina generaría un alto impacto sobre los costos, en cuanto al precio y al volumen, si se aplicara indiscriminadamente.

Además, plantearon que, considerando que el grado de evidencia beneficiosa para el SAF obstétrico es insuficiente, el aumento del gasto en salud resulta aún más preocupante.

Para optimizar los costos, resulta indispensable el análisis de subgrupos para determinar quiénes se beneficiarían con el tratamiento.

Factibilidad

El panel consideró que la implementación del uso de Heparina probablemente sí sea factible con una adecuada educación sobre aplicación y conservación, en personas con indicación apropiada.

Sin embargo, pusieron en valor como barreras para la implementación la baja evidencia de beneficio, la falta de cobertura en parte de la población, su alto costo y el incierto aseguramiento de la continuidad del tratamiento diario y auto administrado.

Por otro lado, consideraron para su eventual implementación la necesidad de una red de profesionales de laboratorio y médicos preparados para atender esta patología. Implica conocimiento y capacitación para su diagnóstico y manejo.

Recomendaciones

- Se sugiere utilizar Heparina de manera estandarizada SOLO en aquellas personas gestantes con diagnóstico de SAF obstétrico a partir de los criterios mencionados previamente por el panel, como estrategia para aumentar la frecuencia de «Recién nacido vivo» y disminuir la frecuencia de aborto. **(Recomendación condicional. Certeza en la evidencia Muy Baja evaluada con GRADE.)**
- Se sugiere utilizar Heparina de manera estandarizada SOLO en aquellas personas gestantes con 2 abortos tempranos o 1 más allá de la semana 10, más laboratorio con anticuerpos positivos mencionados en los criterios diagnóstico de laboratorio. **(Consenso. Opinión de expertos.)**
- Se sugiere **utilizar Heparina** de manera estandarizada SOLO en aquellas personas gestantes con laboratorio de alto riesgo. **(Consenso. Opinión de expertos.)**

5.8. ¿En personas gestantes con SAF confirmado, cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con Heparina + AAS, en comparación con AAS sola?

5.8.1. Evidencia

Una revisión sistemática con meta análisis, publicada en el 2020 por el grupo Cochrane⁽³³⁾, tuvo como objetivo evaluar los efectos del ácido acetil salicílico (AAS) o la Heparina o ambas, para mejorar los resultados del embarazo en personas gestantes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentes (en dos ocasiones separadas), anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (aCL) o anticuerpos anti-β2 glicoproteína-1 (aβ 2GPI), o una combinación, y con pérdidas recurrentes del embarazo (dos o más, que no tienen que ser consecutivas). La pérdida del embarazo implica cualquier aborto espontáneo o pérdida fetal, según lo definen los autores del ensayo en los artículos incluidos. No realizaron análisis de subgrupos según el riesgo. La última fecha de revisión de la literatura fue junio del 2019.

El desenlace primario fue «Recién nacido vivo». Los desenlaces secundarios para la madre fueron: preeclampsia, eventos adversos (sangrados, trombocitopenia o reacciones alérgicas), tromboembolismo venoso o arterial y pérdida del embarazo.

Respecto a los resultados, los datos de los estudios primarios se analizaron de la siguiente manera:

- Desenlaces considerando como intervención cualquier tipo de Heparina + AAS en comparación con AAS solo:

La evidencia sugiere que no hay menos eventos de tromboembolismo venoso, ni arteriales en la persona gestante ante la profilaxis con Heparina + AAS respecto a AAS sola, pero la evidencia es incierta. (Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo.)

La Heparina (HBPM o HNF) + AAS podría incrementar la frecuencia de «Recién nacido vivo», podría reducir la frecuencia de la pérdida de embarazos, podría no tener efecto respecto a la frecuencia de parto prematuro, podría no tener efecto respecto a la frecuencia de retraso del crecimiento intrauterino, pero la evidencia es muy incierta. (Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.)

- Desenlaces considerando como intervención Heparina de bajo peso molecular + AAS en comparación con AAS solo:

La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS podría incrementar la frecuencia de «Recién nacido vivo», mientras que podría reducir la frecuencia de la pérdida de embarazos, pero la evidencia es muy incierta. (Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.)

- Desenlaces considerando como intervención Heparina no fraccionada + AAS en comparación con AAS solo:

Es probable que la profilaxis con Heparina + AAS no resulte en un incremento de reacciones alérgicas en la persona gestante, ni eventos adversos en los/as niños/as.

(Evidencia de certeza moderada evaluada por GRADE por riesgo de sesgo.)

La evidencia sugiere que la Heparina no fraccionada (HNF) + AAS da como resultado un incremento en la frecuencia de «Recién nacido vivo», reduce la frecuencia de pérdida del embarazo y no aumenta la frecuencia de trombocitopenia.

(Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo e imprecisión).

La Heparina no fraccionada (HNF) + AAS podría no tener efecto en la frecuencia de pre eclampsia, y en la frecuencia de sangrados, pero la evidencia es muy incierta. (Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión).

La revisión sistemática es DE ALTA CONFIANZA valorada por AMSTAR-2. Ver Anexo 1, Tablas 3, 4 y 5 (pág. 51 y ss.).⁽³³⁾

5.8.2. Discusión del panel. Marco EtD.

Balance entre riesgos y beneficios

El panel consideró que el balance entre riesgos y beneficios de prescribir Heparina + AAS, en comparación con AAS sola, es positivo ya que podría incrementar la frecuencia de «Recién nacido vivo» y reducir la frecuencia de pérdida de los mismos, sin evidencia de incremento de reacciones adversas, aunque con baja certeza en la evidencia.

Destacaron que, si bien la Heparina + AAS a partir de la semana 12 en adelante mejora la evolución obstétrica, aun a pesar del tratamiento se presentan un 20% de complicaciones obstétricas asociadas al SAF.

Aceptabilidad por parte de las personas

El panel consideró que probablemente sí la prescripción de Heparina + AAS sea aceptada por las personas en comparación a el AAS sola, pero dependerá de que la paciente reciba la información por parte del profesional y comprenda la relación riesgo/beneficio de aplicarse una medicación subcutánea todo el embarazo y el entrenamiento del equipo profesional para llevar y acompañar a estas pacientes.

Enfatizaron la importancia de que los profesionales sean prudentes y expliquen claramente la evidencia científica. Consideraron que los pacientes desean que se prescriba una medicación que logre beneficio y un resultado materno y fetal favorable; y, en este caso, la evidencia es de baja certeza. Por eso es importante la evaluación cuidadosa por parte del/la médico/a en cuanto al diagnóstico (historia obstétrica, trombosis etc.) y el perfil de riesgo para su prescripción.

Impacto sobre la equidad

El panel votó que el impacto en la equidad resultaría de *neutro a probablemente negativo*, aunque volvieron a destacar que es difícil hablar de equidad o accesibilidad al implementar una medicación cuando se cuenta con muy baja evidencia acerca de los beneficios de su uso. Si se aconsejara su administración en forma estandarizada, aumentaría el gasto en salud con un impacto negativo sobre la equidad por la falta de acceso de personas dependiendo de la cobertura con la que cuentan.

Concluyeron que, para hablar de equidad es necesario determinar qué subgrupos se beneficiarían con el tratamiento, ya que la evidencia no es suficiente para demostrar que las mujeres embarazadas con diagnóstico de SAF se benefician usando Heparina + AAS, en comparación con la AAS sola.

Impacto sobre los costos

El panel consideró que la implementación de Heparina + AAS generaría un alto incremento en los costos, ya que destacaron que el número de personas a tratar sería muy alto, en relación con una medicación sobre la cual no existe evidencia suficiente en cuanto a si las personas gestantes con diagnóstico de SAF se verían o no beneficiadas. Es decir, es una medicación con impacto negativo sobre los costos dada la relación entre alto costo y baja evidencia sobre sus resultados.

Para optimizar los costos, resulta indispensable el análisis de subgrupos, para determinar quiénes se beneficiarán con mayor posibilidad del tratamiento

Factibilidad

El panel consideró que la implementación del uso de Heparina probablemente sí sea factible, con una adecuada educación sobre aplicación y conservación, en aquellas personas con indicación apropiada.

Sin embargo, pusieron en valor como barreras de implementación la baja evidencia de beneficio, falta de cobertura en parte de la población, su alto costo y el aseguramiento de la continuidad del tratamiento diario y auto administrado.

Por otro lado, consideraron para su eventual implementación la necesidad de una red de profesionales de laboratorio y médicos preparados para atender esta patología. Implica conocimiento y entrenamiento para el diagnóstico y manejo

Recomendación

- Se sugiere **utilizar Heparina + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con diagnóstico de SAF obstétrico a partir de los criterios mencionados previamente por el panel, como estrategia para aumentar la frecuencia de recién nacido vivo y disminuir la frecuencia de aborto. (Recomendación condicional. Certeza en la evidencia Muy Baja evaluado con GRADE.)
- Se sugiere **utilizar Heparina + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con 2 abortos tempranos o 1 más allá de la semana 10, más laboratorio con anticuerpos positivos mencionados en los criterios diagnóstico de laboratorio. (Consenso. Opinión de expertos.)
- Se sugiere **utilizar Heparina + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con laboratorio de alto riesgo. (Consenso. Opinión de expertos.)

5.9. En personas gestantes con SAF confirmado, ¿Cuál es la eficacia y seguridad del esquema profiláctico con Heparina de bajo peso molecular + AAS en comparación con Heparina no fraccionada + AAS?

5.9.1. Evidencia

Una revisión sistemática con meta análisis, publicada en el 2020 por el grupo Cochrane tuvo como objetivo evaluar los efectos del ácido acetil salicílico (AAS) o la Heparina o ambas, para mejorar los resultados del

embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentes (en dos ocasiones separadas), anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (aCL) o anticuerpos anti- β 2 glicoproteína-1 (a β 2 GPI), o una combinación, y pérdida recurrente del embarazo (dos o más, que no tienen que ser consecutivas). La pérdida de embarazo implica cualquier aborto espontáneo o pérdida fetal, según lo definen los autores del ensayo en los artículos incluidos. No realizaron análisis de subgrupos según el riesgo. La última fecha de revisión de la literatura fue junio del 2019.

El desenlace primario fue «Recién nacido vivo». Los desenlaces secundarios para la madre fueron: preeclampsia, eventos adversos (sangrados, trombocitopenia o reacciones alérgicas), tromboembolismo venoso o arterial y pérdida del embarazo.

Respecto a los resultados, no hay diferencias en la frecuencia de ocurrencia de tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, trombocitopenia, ni reacciones alérgicas con el uso de HBPM + AAS, en comparación con el uso de HNF + AAS.

(Evidencia de certeza alta evaluada por GRADE).

Es probable que el uso de HBPM + AAS, respecto a HNF + AAS, resulte en una reducción de la frecuencia en la pérdida del embarazo.

(Evidencia de certeza moderada evaluada por GRADE debido al riesgo de sesgo.)

El uso de HBPM + AAS podría no tener diferencias en la frecuencia de ocurrencia de partos prematuros de recién nacidos vivos y retraso del crecimiento intrauterino, respecto al uso de HNF + AAS.

(Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE debido a imprecisión).

Es incierto el efecto del uso de HBPM + AAS respecto al uso de HNF + AAS, en la frecuencia de ocurrencia de los desenlaces «Recién nacido vivo», preeclampsia y sangrado en la madre.

(Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE debido a riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.)

La revisión sistemática es DE ALTA CONFIANZA valorada por AMSTAR-2.⁽³³⁾ Ver Anexo 1, Tabla 6 (pág 55).

5.9.2. Discusión del panel. Marco EtD

Balance entre riesgos y beneficios

El panel consideró que probablemente usar Heparina de bajo peso molecular + AAS sí sea beneficioso en comparación con el uso de Heparina no fraccionada + aspirina, ya que hay evidencia moderada que muestra una reducción del 23,4% en la frecuencia en la pérdida de embarazo en personas gestantes con diagnóstico de SAF.

Por otro lado, consideraron la ventaja de solo una aplicación diaria, no necesitar controles de laboratorio y una menor frecuencia de eventos adversos ante el uso de Heparina de bajo peso molecular, con respecto a la no fraccionada. Aunque también resaltaron que no existe hasta el momento evidencia de superioridad de la Heparina de bajo peso molecular respecto a la no fraccionada para los otros desenlaces más allá de RECIÉN NACIDO VIVO.

Respecto a la aspirina, volvieron a destacar el uso de la aspirina a partir de la semana 12 solo como estrategia para prevención de preeclampsia.

Aceptabilidad por parte de las personas

El panel expresó que probablemente sí sea aceptada por las personas la conducta de indicar Heparina de bajo peso molecular + aspirina, en comparación con Heparina no fraccionada + aspirina, si se explica a las personas gestantes la evidencia disponible.

Consideraron, a favor de la aceptabilidad, la vía de administración y la frecuencia más cómoda y viable para el paciente, en el caso de la Heparina de bajo peso molecular.

Sin embargo, consideraron que en un escenario de aplicación masiva o en contextos de bajos recursos, la Heparina no fraccionada es una medicación a tener en cuenta, ya que no son necesarias altas dosis para lograr la profilaxis.

Impacto sobre la equidad

El panel consideró el impacto sobre la equidad como *probablemente positivo* en el contexto de una política de Estado para la cobertura, en el cual las personas de bajos recursos podrían acceder a una medicación costosa como es la Heparina de bajo peso molecular.

Por otra parte, consideraron que la Heparina no fraccionada no se consigue fácilmente en farmacias de venta al público pues, en general, sólo está disponible para uso hospitalario.

Sin embargo, pusieron en valor que, ante una mirada científica, la HNF ofrece igual resultado a menor costo, y mostraron preocupación ante el empleo de recursos de alto costo con beneficios inciertos.

Impacto sobre los costos

El panel consideró un alto impacto en los costos, ya que la HBPM es más costosa en comparación con la Heparina no fraccionada. Consideró también la importancia para la clasificación y justificación adecuada de los grupos en donde hay evidencia acerca de que sí se benefician con su uso.

Sin una indicación adecuada, los costos se incrementarían de manera inaceptable ya que no hay evidencia contundente para todos los grupos por igual.

Factibilidad

El panel votó que su implementación es *probablemente factible*, aunque consideró que las necesidades de una u otra prescripción son similares en cuanto a entrenamiento de su aplicación y conservación.

Por otra parte, destacaron que la factibilidad también dependerá de si la paciente cuenta o no con cobertura de salud.

Teóricamente, es factible; sin embargo, si se utiliza sin discriminar el riesgo real, el aumento desproporcionado de los costos impactará negativamente sobre los presupuestos de los tres subsistemas de salud. No todas las prestadoras lo podrán comprar a tiempo de manera universal o bien se verán obligadas a recortar otras prestaciones.

Recomendación

- Se sugiere **utilizar Heparina de bajo peso molecular + aspirina** de manera estandarizada en aquellas personas gestantes con diagnóstico de SAF obstétrico obtenido a partir de los criterios internacionales, como estrategia para reducir la frecuencia de pérdida del embarazo.

(Recomendación condicional. Certeza en la evidencia MODERADA, evaluada con GRADE.)

- Se sugiere **utilizar Heparina no fraccionada + aspirina** de manera estandarizada en aquellas personas gestantes con diagnóstico de SAF obstétrico obtenido a partir de los criterios internacionales, ante la falta o imposibilidad de acceder a la Heparina de bajo peso molecular como estrategia para incrementar la frecuencia de Recién Nacido vivo, reducir la frecuencia de pérdida del embarazo, sin aumentar la frecuencia de trombocitopenia.
(Recomendación condicional. Certeza en la evidencia MUY BAJA, evaluada con GRADE.)
- Se sugiere **utilizar Heparina de bajo peso molecular + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con 2 abortos tempranos o 1 más allá de la semana 10, más laboratorio con anticuerpos positivos mencionados en los criterios diagnóstico de laboratorio.
(Opinión de expertos.)
- Se sugiere **utilizar Heparina no fraccionada + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con 2 abortos tempranos o 1 más allá de la semana 10, más laboratorio con anticuerpos positivos mencionados en los criterios diagnóstico de laboratorio, ante la falta o imposibilidad de acceder a la Heparina de bajo peso molecular.
- Se sugiere **utilizar Heparina de bajo peso molecular + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con laboratorio de alto riesgo. (Opinión de expertos.)
- Se sugiere **utilizar Heparina no fraccionada + aspirina** de manera estandarizada **SOLO** en aquellas personas gestantes con laboratorio de alto riesgo, ante la falta o imposibilidad de acceder a la Heparina de bajo peso molecular. (Opinión de expertos.)

5.10. En personas gestantes con diagnóstico de SAF, ¿Cuál es la dosis profiláctica adecuada?

5.10.1. Evidencia

Una revisión sistemática con meta análisis, publicada en 2020 por el grupo Cochrane⁽³³⁾, tuvo como objetivo evaluar los efectos del ácido acetil salicílico (AAS) o la Heparina o ambas, para mejorar los resultados del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentes (en dos ocasiones separadas), anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (aCL) o anticuerpos anti-β2 glicoproteína-1 (a β2 GPI), o una combinación, y pérdida recurrente del embarazo (dos o más, que no tenían que ser consecutivas). La pérdida de embarazo implica cualquier aborto espontáneo o pérdida fetal, según lo definen los autores del ensayo en los artículos incluidos. No realizaron análisis de subgrupos según el riesgo. La última fecha de revisión de la literatura fue junio de 2019.

El desenlace primario fue «Recién nacido vivo». Los desenlaces secundarios para la madre fueron: preeclampsia, eventos adversos (sangrados, trombocitopenia o reacciones alérgicas), tromboembolismo venoso o arterial y pérdida del embarazo.

Entre sus comparaciones se encuentra la de profilaxis con Heparina a altas dosis + AAS, con respecto a la Heparina a bajas dosis + AAS.

Respecto de los resultados, los datos de los estudios primarios se analizaron de la siguiente manera:

- Desenlaces considerando como intervención dosis altas de cualquier tipo de Heparina + AAS en comparación con dosis bajas de cualquier tipo de Heparina + AAS:

Las dosis altas de Heparina + AAS podrían no tener diferencias en cuanto a los desenlaces trombotopenia en la madre y eventos adversos en los/as niños/as.

(Evidencia de certeza baja evaluada por GRADE debido a riesgo de sesgo.)

La evidencia es muy incierta con respecto a las dosis altas de Heparina + AAS en cuanto a los desenlaces «Recién nacido vivo», «Pérdida de embarazo», «Parto prematuro de un recién nacido vivo», «Restricción del crecimiento intrauterino», «Preeclampsia» y «Sangrados maternos».

(Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE debido a riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.)

- Desenlaces considerando como intervención dosis altas de Heparina de bajo peso molecular 40 mg/día SC + AAS 75 mg/día, en comparación con dosis bajas de Heparina de bajo peso molecular 20 mg/día + AAS 75 mg/día:

La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina no fraccionada + AAS en los desenlaces «Recién nacido vivo» y «Pérdida de embarazo».

(Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE debido a riesgo de sesgo e imprecisión.)

- Desenlaces considerando como intervención dosis altas de Heparina no fraccionada a 5.000 U dos veces al día ajustando para mantener KPTT entre 1,2 a 1,5 veces el valor basal + AAS 81 mg/día en comparación con dosis bajas de Heparina no fraccionada a 5.000 U dos veces al día ajustando para mantener KPTT en el límite superior normal + AAS mg/día:

La dosis alta de HBPM + AAS probablemente no presente diferencias en la ocurrencia de trombosis venosa, ni arterial, respecto a las dosis bajas + AAS.

(Evidencia de certeza moderada evaluada por GRADE debido al riesgo de sesgo.)

- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina de bajo peso molecular + AAS respecto a los desenlaces «Recién nacido vivo» y «Pérdida de embarazo».

(Evidencia de certeza muy baja evaluada por GRADE debido a riesgo de sesgo e imprecisión.)

La revisión sistemática es de alta confianza valorada por AMSTAR-2. Ver en Anexo 1, Tablas 7, 8 y 9, en pág. 57 y ss).⁽³³⁾

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó en el 2018⁽³⁴⁾ la actualización de las Guías de manejo Clínico de tromboembolismo en el embarazo. En este documento al referirse a las dosis profilácticas explicitan las siguientes:

- Heparina de bajo peso molecular: Enoxaparina, 40 mg Subcutáneo una vez al día.
- Heparina no fraccionada:
5.000–7.500 unidades subcutáneas cada 12 horas en el primer trimestre;
7.500–10.000 unidades subcutáneas cada 12 horas en el segundo trimestre; y
10.000 unidades subcutáneas cada 12 horas en el tercer trimestre, salvo que el KPTT se encuentre elevado.⁽³⁴⁾

5.10.2. Discusión del panel. Marco EtD.

El panel consensuó como dosis recomendadas las siguiente:

- Enoxaparina 40 mg/día subcutánea (SC).
- Heparina no fraccionada:
5.000 a 7.500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre;

7.500-10.000 unidades SC cada 12 horas en el segundo trimestre; y
10.000 unidades SC cada 12 horas en el tercer trimestre.

- Consideraron no ser necesario el ajuste por peso, debido a que no han demostrado ventajas con dosis más altas.

Recomendaciones

Las dosis de Heparina recomendadas en profilaxis son:

- **Heparina de bajo peso molecular:** Enoxaparina, 40 mg Subcutáneo una vez al día.
- **Heparina no fraccionada:**
Primer trimestre: 5.000–7.500 unidades SC cada 12 horas;
Segundo trimestre: 7.500–10.000 unidades SC cada 12 horas; y
Tercer trimestre: 10.000 unidades SC cada 12 horas.

5.11. ¿En qué momento empezar la profilaxis?

5.11.1. Evidencia

En los estudios incluidos en la revisión sistemática publicada por Cochrane en el 2020 ⁽³³⁾ y que aportaron evidencia sobre eficacia y seguridad en la profilaxis, documentaron el inicio de la profilaxis ante la confirmación del embarazo, con una media de tiempo entre 5,3 y 7,1 semanas de gestación en los trabajos primarios.

5.11.2. Discusión del panel. Marco EtD.

El panel consensuó iniciar el tratamiento ante la confirmación de certeza del embarazo, con embrión con latido cardíaco positivo por ultrasonido y/o un nivel en suero de hormona coriónica humana > 500 UI/ml de HCG. (Opinión de expertos.)

5.12. En personas embarazadas con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HBPM, ¿Cuál es la utilidad del dosaje de factor antiX activado (aX) para el seguimiento de los pacientes bajo profilaxis?

5.12.1. Evidencia

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó en el 2018 ⁽³⁴⁾ la actualización de las Guías de manejo Clínico de tromboembolismo en el embarazo. En este documento al referirse al monitoreo de la tromboprofilaxis enuncian:

“Las pacientes que reciben una anticoagulación profiláctica generalmente no requieren monitoreo porque no se han determinado los niveles óptimos del factor anti X activado (aX) durante la profilaxis de Heparina de bajo peso molecular en el embarazo. Estudios retrospectivos han sugerido que los niveles de medición del aX se pueden considerar en situaciones en las que los niveles de profilaxis fuera del rango recomendado se sospechan clínicamente, como en el caso de la obesidad” ⁽³⁴⁾

5.12.2. Discusión del panel. Marco EtD.

El panel consideró que no es de utilidad el dosaje de factor antiX activado (aX) para el seguimiento de las personas bajo profilaxis, ya que no se han determinado los valores óptimos y sus valores no son reales en el embarazo por el cambio en el *clearance*.

Manifestaron que, en general, las dosis de HBPM pueden ser usadas de forma segura sin dosaje de anti-FXa. Una excepción debería hacerse con respecto a los extremos de peso materno, que requerirían al menos un dosaje para chequear dosis segura, igual que pacientes con insuficiencia renal embarazadas.

Recomendación

Se sugiere **NO** realizar dosaje de factor antiX activado (aX) para el seguimiento de las personas gestantes bajo profilaxis. (Opinión de expertos.)

5.13. ¿Ante qué situaciones clínicas discontinuar la profilaxis? (Consenso: Puntos de buena práctica.)

5.13.1. Puntos de buena práctica. (Opinión del Panel.)

En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina suspender ante la aparición de los siguientes eventos adversos:

- Signos de sangrado activo.
- Reacciones alérgicas.
- Signos de necrosis cutánea (en el sitio de aplicación).
- Trombocitopenia.
- Hipertensión Arterial severa refractaria al tratamiento con indicación de finalización inminente del embarazo.
- Inicio espontáneo de contracciones que haga presumir la terminación inminente de la gestación (a cualquier edad gestacional)

Ante la discontinuación de la tromboprofilaxis se sugiere el manejo con métodos mecánicos de profilaxis y consulta con especialista en hematología.

5.14. En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina, ¿Cuál es la conducta en cuanto a la anestesia neuroaxial ante el inicio espontáneo de parto?

5.14.1. Evidencia

En 2018 la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatológica publicó un consenso sobre el manejo anestésico en mujeres embarazadas y en el posparto, que reciben tromboprofilaxis. Su objetivo principal fue el de proporcionar una guía práctica y basada en la evidencia para los médicos anesthesiólogos y otros profesionales

en el manejo de mujeres que reciben tromboprofilaxis anteparto y/o posparto con Heparina no fraccionada (HNF) o Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

En la elaboración de consenso participaron anestesiólogos/as, enfermeros/as, obstetras, epidemiólogos/as y hematólogos/as de nueve instituciones de Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido. Para la elaboración de las recomendaciones utilizaron la metodología Delphi. Las recomendaciones fueron graduadas en cuanto a fuerza y nivel de evidencia según la escala de calificación de *American Heart Association* (Asociación Americana del Corazón).

- Educar a la persona gestante para que no aplique la dosis de HNF o HBPM si sospecha que está en trabajo de parto, si tiene rotura de membranas o si tiene sangrado vaginal, y espere recibir de su obstetra información acerca de los próximos pasos apropiados a seguir. (Clase IIa C.)

En el caso de recibir Heparina profiláctica, esperar el intervalo sugerido desde la última dosis según tipo de Heparina (ver preguntas 15 y 16). Sin embargo, en casos urgentes de pacientes que reciben dosis profilácticas, con mayores riesgos ante la anestesia general en comparación con el bloqueo neuroaxial, puede ser apropiado colocar la anestesia neuroaxial sin demora. Aunque falta evidencia de alta calidad, una revisión sistemática de casos, la opinión de expertos y las pautas de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) actualizadas respaldan esta práctica de ser necesario (Clase IIa C.)⁽³⁵⁾

- En nuestro país, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA)⁽³⁶⁾ publicó en el 2017 un Consenso sobre Tromboprofilaxis durante el parto y puerperio, en el que enuncian que:
 - Si la paciente se encuentra recibiendo tromboprofilaxis anteparto, en el caso del parto vaginal, se debe educar a la paciente para no aplicarse la Heparina en caso de trabajo de parto.
 - No se deberá aplicar anestesia epidural si se aplicó Enoxaparina en las últimas 12 horas.⁽³⁶⁾

5.14.2. Discusión del panel

La mayoría del panel resolvió adaptar las recomendaciones de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA) argumentando la contextualización regional. Sin embargo, gran parte del panel consideró, además, que las recomendaciones de la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatológica de 2018 fueron elaboradas con una metodología específica, graduando la fuerza de la evidencia y su nivel; consideraron así que, al ser la anestesia una práctica con riesgo, se trata de un documento de calidad a ser tenido en cuenta por su rigurosidad metodológica. Además, pusieron en valor que la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatológica hace referencia al tipo y dosis de la Heparina.

Si bien la pregunta del consenso se orienta al inicio del trabajo de parto, el panel puso en valor que la misma conducta debería adoptarse ante la amenaza de parto prematuro que progresa.

Recomendaciones

- En personas gestantes, con diagnóstico confirmado de SAF bajo profilaxis con Heparina, se sugiere educar a la paciente para no aplicarse la Heparina en caso de inicio de trabajo de parto a cualquier edad gestacional. (Consenso. Opinión de expertos.)
- En personas gestantes, con diagnóstico confirmado de SAF bajo profilaxis con Heparina, se recomienda no aplicar anestesia neuroaxial si se aplicó Enoxaparina en las últimas 12 horas. (Consenso. Opinión de expertos.)

Puntos de buena práctica

- Se sugiere educar a las personas gestantes, con diagnóstico confirmado de SAF bajo profilaxis con Heparina, para que no aplique la dosis de HNF o HBPM si tiene rotura prematura de membranas o si presenta sangrado vaginal, o contracciones regulares que hagan sospechar el inicio de trabajo de parto y espere recibir de su obstetra información acerca de los próximos pasos apropiados a seguir.
- En el caso de recibir Heparina profiláctica esperar el intervalo sugerido desde la última dosis según tipo de Heparina (ver preguntas 15 y 16).

5.15. En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HBPM, ¿Cuándo es el momento oportuno de suspensión ante un procedimiento electivo? (Inducción del parto por vía vaginal o cesárea programada.)

5.15.1. Evidencia

En 2018 la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatológica publicó un consenso⁽³⁵⁾ sobre el manejo anestésico en mujeres embarazadas y en el posparto que reciben tromboprofilaxis. Su objetivo principal fue el de proporcionar una guía práctica y basada en la evidencia para los médicos anestesiólogos y otros profesionales en el manejo de mujeres que reciben tromboprofilaxis anteparto y/o posparto con Heparina no fraccionada (HNF) o Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

En la elaboración del consenso participaron anestesistas, médicos/as, enfermeros/as, obstetras, epidemiólogos/as y hematólogos/as de nueve instituciones de los siguientes países: Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido. Utilizaron la metodología Delphi para la elaboración de las recomendaciones. Las recomendaciones fueron graduadas en cuanto a fuerza y nivel de evidencia según la escala de calificación de la *American Heart Association* (Asociación Americana del Corazón).

Para las personas gestantes que reciben Heparina profiláctica de bajo peso molecular, considere un intervalo ≥ 12 horas antes de colocar un anestésico neuroaxial, según lo recomendado por la FDA y ASRA (Clase I C).⁽³⁵⁾

5.15.2. Discusión del panel

La mayoría del panel consensuó en la adaptación con cambios de las recomendaciones de la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatología.

Recomendación

En personas gestantes, con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina de bajo peso molecular, considere ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada) un intervalo ≥ 12 horas entre la aplicación y el procedimiento. **(Consenso. Opinión de expertos.)**

5.16. ¿En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HNF, ¿Cuándo es el momento oportuno de suspensión ante un procedimiento electivo? (Inducción del parto por vía vaginal o cesárea programada)

5.16.1. Evidencia

En 2018 la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatológica publicó un consenso⁽³⁵⁾ sobre el manejo anestésico en mujeres embarazadas y en el posparto que reciben tromboprofilaxis. Su objetivo principal fue el de proporcionar una guía práctica y basada en la evidencia para los médicos anestesiólogos y otros profesionales en el manejo de mujeres que reciben tromboprofilaxis anteparto y/o posparto con Heparina no fraccionada (HNF) o Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

En la elaboración de consenso participaron anestesistas, médicos/as, enfermeros/as, obstetras, epidemiólogos/as y hematólogos/as de nueve instituciones de los siguientes países: Estados Unidos, Canadá y Reino Unido. Utilizaron la metodología Delphi para la elaboración de las recomendaciones. Las recomendaciones fueron graduadas en cuanto a fuerza y nivel de evidencia según la escala de calificación de la *American Heart Association* (Asociación Americana del Corazón).

Para las mujeres que reciben Heparina NO fraccionada profiláctica, asumiendo la ausencia de otras contraindicaciones para anestesia neuroaxial, insuficiencia renal o IMC > 40, se sugiere:

- Para la tromboprofilaxis con HNF de baja dosis (es decir, 5.000 U SC, 2 o 3 veces al día), considere un intervalo de 4 a 6 horas antes de colocar anestesia neuroaxial o evaluar el estado de coagulación, según las recomendaciones de ASRA, para los procedimientos electivos. (Clase IIa C)
- Para la tromboprofilaxis con HNF de dosis intermedia (por ejemplo, 7.500 U SC 2 veces al día o 10.000 U, SC 2 veces al día), considere un intervalo de 12 horas y evaluar el estado de coagulación antes de colocar una anestesia neuroaxial. (Clase IIa C.)
- En pacientes con Heparina endovenosa, considere detener la infusión de 4 a 6 horas y luego evaluar el estado de coagulación antes de colocar un anestésico neuroaxial. (Clase IIa C).⁽³⁵⁾

Discusión del panel

La mayoría del panel consensuó en la adaptación de las recomendaciones de la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatología sin realizar cambios.

Recomendaciones

- En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HNF a baja dosis (es decir, 5.000 U, SC dos veces al día), ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada), considere un intervalo de 4 a 6 horas antes de colocar anestesia neuroaxial o evaluar el estado de coagulación, según las recomendaciones de ASRA, para los procedimientos electivos. (Consenso. Opinión de expertos.)
- En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con HNF a dosis intermedia (por ejemplo, 7.500 U, SC dos veces al día o 10.000 U, SC dos veces al día), ante un procedimiento electivo

(inducción del parto o cesárea programada), considere un intervalo de 12 horas y evaluar el estado de coagulación antes de colocar una anestesia neuroaxial.

(Consenso. Opinión de expertos.)

- En personas gestantes con diagnóstico de SAF bajo profilaxis con Heparina endovenosa, ante un procedimiento electivo (inducción del parto o cesárea programada), considere detener la infusión de 4 a 6 horas y luego evaluar el estado de coagulación antes de colocar un anestésico neuroaxial.

(Consenso. Opinión de expertos.)

5.17. En personas gestantes con diagnóstico de SAF, ¿Cuándo es el momento oportuno para retomar el tratamiento posparto?

5.17.1. Evidencia

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó en 2018⁽³⁴⁾ la actualización de las «Guías de manejo Clínico de tromboembolismo en el embarazo»⁽³⁴⁾. En este documento, al referirse al manejo posparto de la tromboprofilaxis, enuncian:

“No hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas con respecto a la tromboprofilaxis farmacológica de rutina después del embarazo, destacando la necesidad de una investigación de alta calidad a gran escala sobre el tema. La evidencia disponible ha sido extrapolada de personas gestantes no embarazadas. La evidencia actual es insuficiente para recomendar la adopción universal de la profilaxis farmacológica para TEV, y la tromboprofilaxis debe individualizarse de acuerdo con los factores de riesgo del paciente. En ausencia de evidencias de ensayos clínicos, los profesionales pueden confiar en las pautas de práctica clínica derivadas de consenso o recomendaciones de sociedades nacionales e internacionales.”

Por otra parte, ante la necesidad de realizar tromboprofilaxis posparto, dichas sociedades científicas recomiendan prolongar la administración de Heparina por 6 a 8 semanas luego del de finalizado el embarazo.

En cuanto al régimen, en el caso de profilaxis con HNF recomiendan reiniciar con 7.500 o 10.000 U SC cada 12 horas, esperando al menos 1 hora después del bloqueo radicular y 1 hora a partir del retiro del catéter de anestesia peridural –en caso de haberla recibido–.

En el caso de la HBPM, reiniciar la profilaxis a dosis bajas, esperando al menos 12 horas después del bloqueo radicular y al menos 4 horas después de la extracción del catéter de anestesia peridural.⁽³⁴⁾

En nuestro país, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA) publicó en el 2017 un Consenso sobre Tromboprofilaxis durante el parto y puerperio donde enuncian que, para minimizar los riesgos de sangrado, se debe iniciar la tromboprofilaxis a las 6 horas posparto o 12 horas post cesárea. Sugiriendo Enoxaparina en dosis bajas de 40 mg/día, durante un periodo que dependerá de los factores de riesgo en cada caso.⁽³⁶⁾

Discusión del panel

La mayoría del panel coincidió en adaptar las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sin realizar cambios.

Recomendaciones

En personas gestantes con diagnóstico de SAF, ante la necesidad de realizar trombotoprofilaxis posparto, se sugiere realizarla con una duración entre 6 a 8 semanas.

Consenso. Opinión de expertos.

En personas gestantes con diagnóstico de SAF y necesidad de trombotoprofilaxis posparto, en el caso de profilaxis con HNF, se sugiere reiniciar con 7.500 o 10.000 U, SC, cada 12 horas, esperando al menos 1 hora después del bloqueo radicular y 1 hora del retiro del catéter de anestesia peridural –en caso de haberla recibido–.

Consenso. Opinión de expertos.

En personas gestantes con diagnóstico de SAF y necesidad de trombotoprofilaxis posparto, en el caso de la HBPM se sugiere reiniciar la profilaxis a dosis profiláctica, esperando al menos 12 horas después del bloqueo radicular y al menos 4 horas después de la extracción del catéter de anestesia peridural –en caso de haberla recibido–. **Consenso. Opinión de expertos.**

Puntos de buena práctica

La decisión debe ser individualizada de acuerdo a los factores de riesgo de cada persona.

6. Marco regulatorio

En la República Argentina, la Heparina de bajo peso molecular no está aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso en el embarazo. En las Disposiciones iniciales y sus revisiones posteriores y N° de registro otorgados por ANMAT para cada marca comercial presentada por los laboratorios en donde se han aprobado la comercialización y sus prospectos se explicita que: “En seres humanos no hay evidencia de que la Enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No existe información disponible sobre el primer y tercer trimestre. Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y dado que los estudios en animales no son siempre predictores de la respuesta humana, esta droga debe usarse en pacientes embarazadas solo si el médico ha determinado una clara necesidad”.

Para consultas públicas del Vademecum Nacional de Medicamentos (ANMAT), disponible en:

<https://datos.gob.ar/dataset/salud-actualizaciones-vademecun-nacional-medicamentos-vnm> (accedido en julio 2023).

Bibliografía

1. MinSal. Salud y Adolescencia LGBTI+, Herramientas de abordaje integral para equipos de salud; 2019.
2. Camarena Cabrera DMA, Rodríguez Jaimes C, Acevedo Gallegos S, et al. Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Reumatol Clin*. 2017 ene-feb; 13(1): p. 30-36.
3. Ley Nacional 27.611, de Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia. [Online].; 2020. Disponible en: <https://tinyurl.com/2nsr4u8d>.
4. Resolución N° 348/SALUD. Normas de organización y funcionamiento de servicios de maternidad. [Online].; 2003. Disponible en: <https://tinyurl.com/ysdyu5kd>.
5. Resolución N° 495/SALUD. Categorización de los servicios según nivel de resolución. [Online].; 2014. Disponible en: <https://tinyurl.com/4zbsru7u>.
6. Alijotas Reig J, Esteve Valverde E, Anunciación Lluell et al. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. 2022; 11(3): p. 675.
7. Servei de Medicina Maternofetal -ICGON- Hospital Clinic Barcelona. *Protocolos Medicina Fetal i Perinatal. Síndrome Antifosfolípido y Embarazo*. [Online].; 2014 [cited 2022 11 24]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/saf%20y%20embarazo.pdf>.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 feb; 4(2): p. 295-306.
9. Deepa R Jayakody Arachchillage, S J Machin, I J Mackie, H Cohen. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2015 Jan; 113(1).
10. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, et al. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Nov; 10(11): p. : 1505-1517.
11. Fredi M, Andreoli L, Aggogeri E, et al. Risk Factors for Adverse Maternal and Fetal Outcomes in Women With Confirmed aPL Positivity: Results From a Multicenter Study of 283 Pregnancies. *Front Immunol*. 2018 May; 9(864).
12. Andrews J, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul; 66(7): p. 726-735.
13. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A., P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.). *Manual GRADE. Versión en español 2017*. [Online].; 2017 [1ra. edición en español]. Disponible en: <https://gdt.grade.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>.
14. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;(353): p. 353:i2089.
15. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;(81): p. 101-110.
16. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010; 182(18 E839-42.): p. E839-42.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep;(358: j4008.).

18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;(343).
19. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;(355:i4919).
20. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of non-randomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Jul; 22(25): p. 603–605.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(12): p. 1311–1316.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Aug 10; 64(2011): p. 1303–1310.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec; 64(12): p. 1311–1316.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011 Jul; 64(12): p. 1294–1302.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision.. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: p. 1283–1293.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(12): p. 1277–1282.
27. McMaster University. **GRADEpro Guides**. [Online].; 2015. Disponible en: <https://www.gradepro.org/>.
28. NICE guidelines NG133]. **Hypertension in pregnancy: diagnosis and management**. [Online].; 2023 (17 apr) [cited 2023 05 12. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
29. Latino JO, Udry SP, Grand B, Ávila N, Elizalde Cremonte A. **Trombofilia en edad reproductiva. Guía de recomendación FASGO 2021**. [Online].; 2021 [cited 2023 06 12. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/images/Consenso_Trombofilia_y_Embarazo_2021.pdf.
30. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. **EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults**. *Ann Rheum Dis*. 2019;(78): p. 1296–1304.
31. Garcia D, Erkan D. **Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome**. *N Engl J Med*. 2018 May; 378(21): p. 2010–2021.
32. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. **Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial**. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;(183): p. 1008–1012.
33. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. **Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May; 5(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012852.pub2/full> Último acceso 30/11/2022.
34. (ACOG) American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. **Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy**. *Obstet Gynecol*. 2018;(132): p. e1–e17.
35. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. **The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants**. *Anesth Analg*. 2018; 126(3): p. 928–944.
36. Latino O, Grand B, Gowdak A, Udry S, Larrañaga G, Avila N. **Tromboprofilaxis durante el parto y puerperio. Consenso SOGIBA 2017**. [Online]. [cited 2022 11 30. Disponible en: http://www.sogiba.org.ar/images/tromboprofilaxix_consenso.pdf.

ANEXO 1

Tablas de Perfiles de evidencia

Tabla 1. AAS comparado con placebo en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente. ⁽³²⁾

Intervención: Ácido Acetil Salicílico (AAS) 75 mg/día.

Comparación: placebo.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		SIN AAS	CON AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participan- tes: 40 (1 ECA)	RR 0,94 (0,71 a 1,25)	85,0%	79,9% (60,3 a 100)	5,1% menos (24,7 menos a 21,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del AAS en la frecuencia del desenlace Recién Nacido Vivo.
PRE ECLAMPSIA Nº de participan- tes: 33 (1 ECA)	RR 1,06 (0,25 a 4,52)	17,6%	18,7% (4,4 a 79,8)	1,1% más (13,2 menos a 62,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de AAS en la frecuencia del desenlace pre eclampsia.
EVENTOS ADVERSOS MATERNOS Nº de participan- tes: 40 (1 ECA)	RR 1,29 (0,60 a 2,77)	35,0%	45,1% (21 a 96,9)	10,2% más (14 menos a 61,9 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de AAS sobre el desenlace Eventos Adversos en la mujer.
PARTO PREMATURO DE UN RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participan- tes: 33 (1 ECA)	RR 5,29 (0,27 a 102,49)	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de AAS en la frecuencia del desenlace parto prematuro de un Recién Nacido Vivo.
RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Nº de participan- tes: 33 (1 ECA)	RR 0,27 (0,03 a 2,13)	23,5%	6,4% (0,7 a 50,1)	17,2% menos (22,8 menos a 26,6 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de AAS en el desenlace Retraso del Crecimiento Intrauterino.

EVENTOS ADVERSOS EN EL RECIÉN NACIDO/A (Anomalías congénitas) N° de participantes: 33 (1 ECA)	RR 1,06 (0,07 a 15,60)	5,9%	6,2% (0,4 a 91,8)	0,4% más (5,5 menos a 85,9 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de AAS en el desenlace Eventos Adversos en el Recién Nacido/a (Anomalías congénitas).
PÉRDIDA DEL EMBARAZO N° de participantes: 40 (1 ECA)	RR 1,33 (0,34 a 5,21)	15,0%	20,0% (5,1 a 78,1)	5,0% más (9,9 menos a 63,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de AAS en el desenlace pérdida del embarazo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

a. Sesgos por datos incompletos en los desenlaces al excluir 10 pacientes luego de la randomización. Incertidumbre respecto al sesgo de reporte.

b. Si se considera un extremo o el otro del intervalo de confianza, la toma de decisión sería opuesta.

Tabla 2. Heparina de bajo peso molecular comparado con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente. ⁽³³⁾

Intervención: Bemiparin 2.500 UI/día subcutánea.

Comparación: AAS 100 mg/día.

Desenlace N° de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		AAS	HBPM	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO N° de participantes: 141 (1 ECA)	RR 1,20 (1,00 a 1,43)	72,1%	86,6% (72,1 a 100)	14,4% más (0 menos a 31 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría incrementar la frecuencia de Recién Nacido Vivo.
PRE ECLAMPSIA N° de participantes: 113 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría dar como resultado ninguna diferencia en la frecuencia de pre eclampsia.

Evento adverso materno: SANGRADO N° de participantes: 141 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría dar como resultado ninguna diferencia en la frecuencia de SANGRADOS en la persona gestante.
TROMBOEMBOLISMO VENOSO N° de participantes: 141 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría dar como resultado ninguna diferencia en la frecuencia de TROMBOEMBOLISMO VENOSO.
TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL N° de participantes: 141 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría dar como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en la frecuencia de TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL.
PARTO PREMATURO DE UN RECIÉN NACIDO VIVO N° de participantes: 113 (1 ECA)	RR 0,96 (0,17 a 5,50)	4,5%	4,4% (0,8 a 25)	0,2% menos (3,8 menos a 20,5 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la frecuencia de ocurrencia de PARTO PREMATURO DE UN RECIÉN NACIDO VIVO.
PÉRDIDA DEL EMBARAZO N° de participantes: 141 (1 ECA)	RR 0,49 (0,25 a 0,98)	27,9%	13,7% (7 a 27,3)	14,2% menos (20,9 menos a 0,6 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría reducir la frecuencia de PÉRDIDA DEL EMBARAZO.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

- Sesgo de reporte y sesgo por reporte de datos incompletos en los desenlaces.
- Al considerar un extremo u otro del IC las decisiones tomadas son opuestas.

Tabla 3. Heparina (HBPM o HNF) + AAS en comparación con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente. ⁽³³⁾**Intervención:** Heparina (HBPM o HNF) + AAS.**Comparación:** AAS.

Desenlace Nº de participan- tes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		AAS	Cualquier Heparina + AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 1295 (5 ECAs) ¹	RR 1,27 (1,09 a 1,49)	67,5%	85,7% (73,6 a 100)	18,2% más (6,1 más a 33,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}	La Heparina (HBPM o HNF) + AAS podría incrementar la frecuencia de Recién Nacidos Vivos, pero la evidencia es muy incierta.
TROMBOEMBOLISMO VENOSO Nº de participantes: 182 (3 ECAs) ¹	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^e	La evidencia sugiere que no hay menos eventos de tromboembolismo venoso en la persona gestante ante la profilaxis con Heparina + AAS respecto a AAS sola, pero la evidencia es incierta.
TROMBOEMBOLISMO arterial Nº de participantes: 182 (3 ECAs) ¹	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^e	La evidencia sugiere que no hay menos eventos de tromboembolismo arterial en la persona gestante ante la profilaxis con Heparina + AAS respecto a AAS sola, pero la evidencia es incierta.
PARTO PREMATURO DE UN RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 156 (3 ECAs) ¹	RR 0,93 (0,42 a 2,07)	14,1%	13,1% (5,9 a 29,1)	1,0% menos (8,2 menos a 15 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{f, i}	Heparina (HBPM o HNF) + AAS podría no tener efecto respecto a la frecuencia de parto prematuro de un Recién Nacido Vivo, pero la evidencia es muy incierta.
RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Nº de participantes: 151 (3 ECAs) ¹	RR 0,85 (0,33 a 2,19)	12,5%	10,6% (4,1 a 27,4)	1,9% menos (8,4 menos a 14,9 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{f, i}	Heparina (HBPM o HNF) + AAS podría no tener efecto respecto a la frecuencia de retraso del crecimiento intrauterino, pero la evidencia es muy incierta.

PÉRDIDA DEL EMBARAZO Nº de participantes: 1295 (5 ECAs) ¹	RR 0,48 (0,32 a 0,71)	32,5%	15,6% (10,4 a 23,1)	16,9% menos (22,1 menos a 9,4 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,j}	La Heparina (HBPM o HNF) + AAS podría reducir la frecuencia de la pérdida de embarazos, pero la evidencia es muy incierta.
---	--------------------------	-------	------------------------	---	--	--

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

- a. Sesgo de selección, incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces en 3 artículos y datos incompletos en los desenlaces en uno de los trabajos.
- b. Heterogeneidad moderada. I2 48%.
- e. Sesgo de selección en un trabajo e incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces en el otro.
- f. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.
- i. Sesgo de selección en un trabajo e incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces en 2 trabajos.
- j. Heterogeneidad sustancial. I2 53%.

Tabla 4. Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS en comparación con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente ⁽³³⁾

Intervención: HBPM 5.000 UI/día SC + AAS 75 mg/día.

Comparación: AAS 75 mg/día.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		AAS	HBPM + AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 1155 (3 ECAs) ¹	RR 1,20 (1,04 a 1,38)	70,4%	84,5% (73,2 a 97,2)	14,1% más (2,8 más a 26,8 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{cd}	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS podría incrementar la frecuencia de Recién Nacidos Vivos, pero la evidencia es muy incierta.
PÉRDIDA DEL EMBARAZO Nº de participantes: 1155 (3 ECAs) ¹	RR 0,55 (0,26 a 1,16)	29,6%	16,3% (7,7 a 34,3)	13,3% menos (21,9 menos a 4,7 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{fk}	La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS podría reducir la frecuencia de la pérdida de embarazos, pero la evidencia es muy incierta.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Explicaciones

c. Incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces en 2 artículos y datos incompletos en los desenlaces en uno de los trabajos.

d. Heterogeneidad moderada I2 43%

f. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.

k. Heterogeneidad considerable. I2 74%

Tabla 5. Heparina no fraccionada (HNF) + AAS en comparación con AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente ⁽³³⁾

Intervención: Heparina no fraccionada (HNF) + AAS.

Comparación: AAS.

Desenlace Nº de participan- tes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		AAS	HBPM + AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 140 (2 ECAs) ¹	RR 1,74 (1,28 a 2,35)	42,9%	74,6% (54,9 a 100)	31,7% más (12 más a 57,9 más)	⊕⊕○○ BAJA ^e	La evidencia sugiere que la Heparina no fraccionada (HNF) + AAS da como resultado un incremento en la frecuencia de recién Nacidos Vivo.
PRE ECLAMPSIA Nº de participantes: 82 (2 ECAs) ¹	RR 0,57 (0,10 a 3,14)	6,7%	3,8% (0,7 a 20,9)	2,9% menos (6 menos a 14,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{ef}	La Heparina no fraccionada (HNF) + AAS podría no tener efecto en la frecuencia de pre eclampsia, pero la evidencia es muy incierta.,
Evento adverso materno: SAN- GRADO Nº de participantes: 31 (1 ECA) ¹	RR 1,65 (0,19 a 14,03)	9,1%	15,0% (1,7 a 100)	5,9% más (7,4 menos a 118,5 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{fg}	La Heparina (HBPM o HNF) + AAS podría no tener efecto en la frecuencia de SANGRADOS en la persona gestante, como evento adverso, pero la evidencia es muy incierta.

<p>Evento adverso materno: TROMBOCITOPENIA</p> <p>N° de participantes: 140 (2 ECAs)¹</p>	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^e	La evidencia sugiere que no hay más eventos de TROMBOCITOPENIA en la persona gestante ante la profilaxis con Heparina + AAS, pero la evidencia es incierta.
<p>Evento adverso materno: REACCIONES ALÉRGICAS</p> <p>N° de participantes: 90 (1 ECA)¹</p>	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^h	Es probable que la profilaxis con Heparina + AAS no resulte en un incremento de REACCIONES ALÉRGICAS en la persona gestante.
<p>EVENTO ADVERSO EN EL NIÑO O NIÑA</p> <p>N° de participantes: 51 (1 ECA)¹</p>	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^h	Es probable que la profilaxis con Heparina + AAS no resulte en un incremento de EVENTOS ADVERSOS en el/la niño/a.
<p>PÉRDIDA DEL EMBARAZO</p> <p>N° de participantes: 140 (2 ECAs)¹</p>	RR 0,46 (0,29 a 0,71)	57,1%	26,3% (16,6 a 40,6)	30,9% menos (40,6 menos a 16,6 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^e	La evidencia sugiere que Heparina no fraccionada (HNF) + AAS reduce la frecuencia de la pérdida de embarazo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

- e. Sesgo de selección en un trabajo e incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces en el otro
- f. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.
- g. Sesgo de selección.
- h. Incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces.

Tabla 6. Heparina no fraccionada (HNF) + AAS en comparación con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) + AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente⁽³³⁾

Intervención: HBPM + AAS.

Comparación: HNF + AAS.

Desenlace Nº de participan- tes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		HNF + AAS	HBPM + AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 86 (2 ECAs)	RR 1,44 (0,80 a 2,62)	55,8%	80,4% (44,7 a 100)	24,6% más (11,2 menos a 90,4 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de HBPM + AAS en la fre- cuencia de Recién Nacido Vivo.
PRE ECLAMPSIA Nº de participantes: 70 (2 ECAs)	RR 2,09 (0,33 a 13,22)	3,0%	6,3% (1 a 40,1)	3,3% más (2 menos a 37 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de HBPM + AAS en la fre- cuencia de preeclampsia.
Evento Adverso Materno: SAN-GRADO Nº de participantes: 86 (2 ECAs)	RR 1,00 (0,22 a 4,56)	7,0%	7,0% (1,5 a 31,8)	0,0% menos (5,4 menos a 24,8 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de HBPM + AAS en la fre- cuencia de SANGRADO en la persona gestante.
Evento Adverso Materno: TROMBOCITOPENIA Nº de participantes: 60 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	HBPM + AAS da como resultado ninguna dife- rencia en el evento Ad- verso Materno: TROM- BOCITOPENIA.
Evento Adverso Materno: REACCIÓN ALÉRGICA Nº de participantes: 60 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	HBPM + AAS da como resultado ninguna dife- rencia en el evento Ad- verso Materno: Reacción Alérgica

<p>TROMBOEMBOLISMO VENOSO</p> <p>N° de participantes: 60 (1 ECA)</p>	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	HBPM + AAS da como resultado ninguna diferencia en el evento tromboembolismo venoso.
<p>TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL</p> <p>N° de participantes: 60 (1 ECA)</p>	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	HBPM + AAS da como resultado ninguna diferencia en el evento tromboembolismo arterial.
<p>PARTO PREMATURO DE UN RECIÉN NACIDO VIVO</p> <p>N° de participantes: 44 (1 ECA)</p>	RR 1,25 (0,23 a 6,76)	10,0%	12,5% (2,3 a 67,6)	2,5% más (7,7 menos a 57,6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^c	HBPM + AAS podría no tener diferencia en la frecuencia de parto prematuro de un Recién Nacido Vivo.
<p>RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO</p> <p>N° de participantes: 44 (1 ECA)</p>	RR 0,42 (0,04 a 4,27)	10,0%	4,2% (0,4 a 42,7)	5,8% menos (9,6 menos a 32,7 más)	⊕⊕○○ BAJA ^c	HBPM + AAS podría no tener diferencia en la frecuencia de Retraso de Crecimiento Intrauterino.
<p>EVENTO ADVERSO EN EL NIÑO</p> <p>N° de participantes: 80 (1 ECA)</p>	no estimable	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	HBPM + AAS da como resultado ninguna diferencia en cuanto a la frecuencia de eventos adversos en el niño.
<p>PÉRDIDA DEL EMBARAZO</p> <p>N° de participantes: 86 (2 ECAs)</p>	RR 0,53 (0,28 a 0,99)	44,2%	23,4% (12,4 a 43,7)	20,8% menos (31,8 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	HBPM + AAS es probable que resulte en una reducción de la frecuencia en la pérdida del embarazo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

- a. El trabajo de menor peso en el meta análisis presenta sesgo de reporte.
- b. Heterogeneidad moderada. I² 48%
- c. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.

Tabla 7. Dosis altas de Heparina (No fraccionada o de Bajo Peso Molecular) + AAS, en comparación con dosis bajas de Heparina (No fraccionada o de Bajo Peso Molecular) + AAS en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente⁽³³⁾

Intervención: Dosis altas + AAS

Comparación: Dosis bajas + AAS

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		Dosis bajas + AAS	Dosis altas + AAS	Diferencia		
PRE ECLAMPSIA Nº de participantes: 99 (2 ECAs)	RR 1,64 (0,41 a 6,48)	6,1%	10,0% (2,5 a 39,7)	3,9% más (3,6 menos a 33,6 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis altas de Heparina en pre eclampsia (todas).
Evento Adverso Materno: SANGRADO Nº de participantes: 99 (2 ECAs)	RR 0,71 (0,18 a 2,77)	8,2%	5,8% (1,5 a 22,6)	2,4% menos (6,7 menos a 14,4 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis altas de Heparina en evento Adverso Materno: SANGRADO (todas).
Evento Adverso Materno: TROMBOCITOPENIA Nº de participantes: 99 (2 ECAs)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^d	Dosis altas de Heparina podrían dar como resultado “ninguna diferencia” en cuanto a evento Adverso Materno: TROMBOCITOPENIA (todas).

PARTO PREMATURO DE UN RECIÉN NACIDO VIVO N° de participantes: 81 (2 ECAs)	RR 1,96 (0,52 a 7,32)	7,5%	14,7% (3,9 a 54,9)	7,2% más (3,6 menos a 47,4 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis altas de Heparina en cuanto a parto prematuro de un recién nacido vivo.
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO N° de participantes: 99 (2 ECAs)	RR 3,58 (0,61 a 21,07)	2,0%	7,3% (1,2 a 43)	5,3% más (0,8 menos a 41 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina en cuanto a la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).
EVENTO ADVERSO EN EL/LA NIÑO/A N° de participantes: 88 (2 ECAs)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^d	Dosis alta de Heparina podría dar como resultado ninguna diferencia en evento adverso en el niño.
RECIÉN NACIDO VIVO N° de participantes: 110 (2 ECAs)	RR 1,05 (0,78 a 1,41)	72,7%	76,4% (56,7 a 100)	3,6% más (16 menos a 29,8 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina en Recién Nacido Vivo.
PÉRDIDA DEL EMBARAZO N° de participantes: 110 (2 ECAs)	RR 0,80 (0,41 a 1,55)	27,3%	21,8% (11,2 a 42,3)	5,5% menos (16,1 menos a 15 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina en pérdida de embarazo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

b. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.

d. Sesgo de selección, incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces y datos incompletos en los desenlaces en uno de los trabajos.

Tabla 8. Dosis altas de Heparina No fraccionada + AAS, en comparación con dosis bajas de Heparina No fraccionada + AAS, en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente ⁽³³⁾

Intervención: Dosis altas + AAS

Comparación: Dosis bajas + AAS

Desenlace Nº de participan- tes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		Dosis ba- jas HNF + AAS	Dosis al- tas HNF + AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 50 (1 ECA)	RR 1,05 (0,78 a 1,41)	76,0%	79,8% (59,3 a 100)	3,8% más (16,7 menos a 31,2 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina No fraccionada + AAS en recién Nacido Vivo.
PÉRDIDA DEL EMBARAZO Nº de participantes: 50 (1 ECA)	RR 0,83 (0,29 a 2,38)	24,0%	19,9% (7 a 57,1)	4,1% me- nos (17 menos a 33,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina No fraccionada + AAS en pérdida de embarazo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 13).

Explicaciones

a. Sesgo de selección, incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces y datos incompletos en los desenlaces.

b. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.

Tabla 9. Dosis altas de Heparina de Bajo Peso Molecular + AAS, en comparación con dosis bajas de Heparina de Bajo Peso Molecular + AAS, en personas embarazadas con antecedentes de aborto recurrente⁽³³⁾

Intervención: Dosis altas + AAS

Comparación: Dosis bajas + AAS

Desenlace Nº de participan- tes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		Dosis ba- jas + AAS	Dosis al- tas + AAS	Diferencia		
RECIÉN NACIDO VIVO Nº de participantes: 60 (1 ECA)	RR 1,10 (0,81 a 1,49)	70,0%	77,0% (56,7 a 100)	7,0% más (13,3 menos a 34,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina de bajo peso molecular + AAS en Recién Nacido Vivo
TROMBOEMBO- LISMO VENOSO Nº de participantes: 60 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% me- nos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERA- DA ^c	Dosis alta de HBPM + AAS probablemente re- sulte en ninguna dife- rencia en tromboembo- lismo venoso.
TROMBOEMBO- LISMO ARTERIAL Nº de participantes: 60 (1 ECA)	No estimable.	0,0%	0,0% (0 a 0)	0,0% me- nos (0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERA- DA ^c	Dosis alta de HBPM + AAS probablemente re- sulte en ninguna dife- rencia en TROMBOEM- BOLISMO ARTERIAL.
PÉRDIDA DEL EMBARAZO Nº de participantes: 60 (1 ECA)	RR 0,78 (0,33 a 1,82)	30,0%	23,4% (9,9 a 54,6)	6,6% me- nos (20,1 menos a 24,6 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	La evidencia es muy in- cierta sobre el efecto de dosis alta de Heparina de bajo peso molecular + AAS en PÉRDIDA DEL EMBARAZO.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group: Ver Cuadro 3 (pág. 15).

Explicaciones

b. Al considerar uno u otro de los extremos del IC, las decisiones tomadas, serían opuestas.

c. Incertidumbre respecto al sesgo de reporte de desenlaces

ANEXO 2

Votación de desenlaces

Desenlaces críticos

Desenlace	Puntaje
Recién Nacido (RN) con vida	9
Evento adverso materno	8,9
Evento adverso en RN	8,7
Pérdida del embarazo	8,7
Restricción del crecimiento intrauterino	8,7
Preeclampsia	7
Tromboembolismo arterial (primer evento)	7

Desenlaces importantes

Desenlace	Puntaje
Tromboembolismo arterial con trombosis venosa profunda previa	6,8
Trombosis venosa profunda (primer evento)	6,7
Parto prematuro de un RN vivo	6,3



Ministerio de Salud
Argentina