



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# **Trombofilia y embarazo**

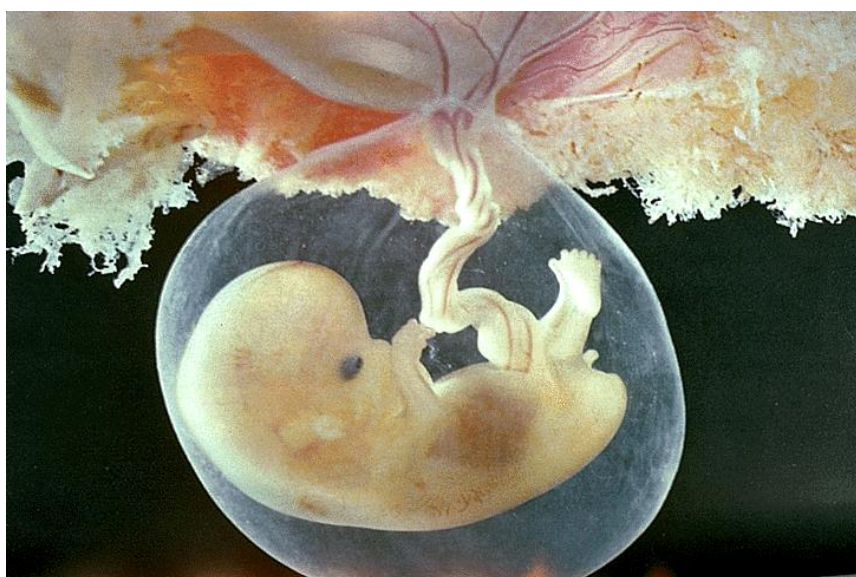
**Prevalencia de trombofilia y manejo terapéutico de mujeres con trombosis o complicaciones vasculares placentarias.  
Resultados del Proyecto TEAM (Trombosis en el ámbito de la mujer)**

**Tesis Doctoral de Edelmira Martí Sáez**

**UAB**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Programa de doctorado en Medicina**





**Universitat Autònoma de Barcelona**  
**Departament de Medicina**

**TÍTULO DE LA TESIS:**

**Trombofilia y Embarazo**

**SUBTÍTULO:**

**Prevalencia de trombofilia y manejo terapéutico de mujeres con trombosis o complicaciones vasculares placentarias. Resultados del proyecto TEAM (Trombosis en el Ámbito de la mujer).**

Tesis doctoral presentada por Edelmira Martí Sáez para optar al título de doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Programa de Doctorado en Medicina  
RD99/2011

Directora: Dra. Amparo Santamaría Ortiz,  
Tutor: Dr. Francesc Bosch Albareda.

Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona  
Barcelona, año 2016

La **Doctora María Amparo Santamaría Ortiz**, profesora asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona y jefa de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Hematología del Hospital Vall d'Hebron,

### **CERTIFICA**

Que la memoria titulada: "Trombofilia y Embarazo", presentada por **Edelmira Martí Sáez**, ha sido realizada bajo su dirección y cumple los requisitos necesarios para su presentación y defensa delante del Tribunal correspondiente.

Firmado:

Dra. María Amparo Santamaría Ortiz

Barcelona, 14 de julio de 2016

El **Doctor Francesc Bosch Albareda**, profesor titular de la Universidad Autónoma de Barcelona y jefe del Servicio de Hematología del Hospital Vall d'Hebron,

**CERTIFICA**

Que la memoria titulada: "Trombofilia y Embarazo", presentada por **Edelmira Martí Sáez**, ha sidotutorizada por él y cumple los requisitos necesarios para su presentación y defensa delante del Tribunal correspondiente.

Firmado:

Dr. Francesc Bosch Albareda

Barcelona, 14 de julio de 2016

A mi padre

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi directora de tesis y amiga su ayuda y disponibilidad en todo momento. Amparo, eres el “alma mater” de este proyecto y ha sido para mí un honor trabajar contigo codo a codo. Gracias por enseñarme tantas y tantas cosas desde los tiempos de Sant Pau.

A mi tutor, Francesc Bosch, por no dudar en aceptar formar parte de este proyecto y estar siempre disponible cuando lo he necesitado.

A todos los investigadores del TEAM. Gracias por formar parte del equipo. La razón de ser de este proyecto ha sido el trabajo multicéntrico y multidisciplinar y no hubiese podido ver la luz sin la colaboración de todos. Agradezco el esfuerzo de los centros que han participado y han estado accesibles ante cualquier duda y petición por mi parte.

A Artur Oliver, por tu ayuda con la estadística. Gracias por esas tardes de análisis y risas que hemos pasado juntos. Me han servido para este proyecto y he aprendido para proyectos futuros.

A todos los miembros de la Unidad de Hemostasia y Trombosis de Sant Pau, en especial a Jordi Fontcuberta y José Mateo, dos personas a las que admiro y considero ejemplos a seguir. Gracias al tiempo que compartí con vosotros pasé de interesarme por la Hemostasia a que me apasionara. Gracias por enseñarme a “hacer las cosas bien” y a animarme a empezar este camino que, por fin, parece que va a ver la luz.

A todos los compañeros del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau con los que compartí seis años claves en mi carrera. El “espíritu Sant Pau” es un hecho. La buena práctica, el cuidado del enfermo y la excelencia que allí se practican son fundamentales para formar futuros profesionales competentes. Nunca agradeceré suficiente todo lo que aprendí allí.

A mi equipo de Manises, con los que he podido crecer como profesional y participar en proyectos de los que he aprendido muchísimo y de los que me siento muy orgullosa. En especial a Juanra, por estar siempre dispuesto a ayudarme dentro y fuera del horario laboral.

A mi reciente equipo del Hospital Clínico. Gracias por confiar en mí para un proyecto de Unidad ilusionante, al que no he podido dedicar todo el tiempo que hubiera querido en los últimos meses. Espero poder dedicarme a ello 100% a partir de ahora.

Por último, me gustaría agradecer a mi familia, la de siempre y la de ahora, su ayuda y comprensión. A mis padres, a los que les debo haber podido llegar hasta aquí. Sé el gran esfuerzo que han hecho para ello. A Rafa, por su gran apoyo, sin el cual hubiese sido imposible logística, técnica y emocionalmente acabar este proyecto. Intentaré compensaros por todos los momentos que me he perdido y el tiempo que no he podido dedicaros.



### ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	10
1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	12
1.2. FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA.....	13
1.2.1. Modelo actual de la coagulación.....	14
1.2.2. Hemostasia primaria .....	15
1.2.2.1. Endotelio .....	16
1.2.2.2. Plaquetas .....	17
1.2.3. Coagulación .....	20
1.2.4. Fibrinolisis.....	22
1.2.5. Reguladores de la coagulación .....	23
1.2.5.1. Antitrombina.....	23
1.2.5.2. Proteína C .....	24
1.2.5.3. Proteína S .....	24
1.2.5.4. Trombomodulina .....	24
1.2.5.5. Vía del inhibidor del factor tisular.....	25
1.3. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL SISTEMA HEMOSTÁTICO DURANTE EL EMBARAZO	25
1.3.1. Cambios en las plaquetas .....	26
1.3.2. Cambios en el sistema de coagulación .....	27
1.3.3. Cambios en la fibrinolisis .....	28
1.4. FISIOLOGÍA DE LA PLACENTA .....	28
1.4.1. Desarrollo de la placenta.....	29
1.4.2. Circulación placentaria: .....	33
1.5. COMPLICACIONES GESTACIONALES RELACIONADAS CON LA TROMBOSIS .....	35
1.5.1. Trombosis gestacional .....	35
1.5.2. Complicaciones vasculares gestacionales.....	38
1.5.2.1. Abortos de repetición .....	38
1.5.2.2. Pérdidas fetales .....	43
1.5.2.3. Enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo .....	44
1.5.2.4. Retraso del crecimiento intrauterino y feto pequeño para la edad gestacional.....	48

1.5.2.5.	Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera .....	49
1.6.	TROMBOFILIA COMO FACTOR DE RIESGO DE TROMBOSIS GESTACIONAL Y COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES .....	49
1.6.1.	Trombofilia hereditaria.....	50
1.6.2.	Trombofilia adquirida. Síndrome antifosfolípido .....	52
1.6.3.	Trombofilia y trombosis gestacional.....	55
1.6.4.	Trombofilia y complicaciones vasculares gestacionales .....	57
1.6.4.1.	Trombofilia y pérdidas gestacionales .....	58
1.6.4.2.	Trombofilia y otras complicaciones obstétricas .....	59
1.7.	TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO .....	60
1.7.1.	Empleo del AAS durante el embarazo.....	61
1.7.2.	Empleo de la HBPM durante el embarazo .....	62
1.7.2.1.	Recomendaciones sobre profilaxis de trombosis venosa durante el embarazo	63
1.7.2.2.	Empleo de tromboprofilaxis en complicaciones vasculares gestacionales .....	67
2.	OBJETIVOS.....	70
3.	PACIENTES Y MÉTODOS .....	72
3.1.	Diseño .....	73
3.2.	Ámbito de realización.....	73
3.3.	Pacientes .....	73
3.3.1.	Embarazadas con complicaciones tromboembólicas en embarazo actual. ....	73
3.3.2.	Embarazadas con factores de riesgo de trombosis.....	73
3.3.3.	Embarazadas con CVG en embarazo actual. ....	73
3.3.4.	Grupo profilaxis CVG: Mujeres con antecedentes de CVG en gestaciones previas que presentan nuevo embarazo. ....	73
3.4.	Criterios de inclusión .....	73
3.5.	Criterios de exclusión.....	74
3.6.	Período del estudio.....	74
3.7.	Selección de pacientes.....	74
3.8.	Recogida y procesado de datos.....	74
3.9.	Variables.....	75
3.10.	Definiciones.....	75
3.10.1.	Complicaciones vasculares gestacionales.....	75
3.10.2.	Tipo de estudio de trombofilia .....	76

3.11.	Análisis estadístico .....	76
3.12.	Aspectos éticos.....	77
4.	RESULTADOS .....	78
4.1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES .....	80
4.2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS INCLUIDOS: .....	81
4.2.1.	Episodios de trombosis .....	82
4.2.2.	Episodios de profilaxis de trombosis .....	83
4.2.3.	Complicaciones vasculares gestacionales.....	86
4.3.	TROMBOFILIA.....	91
4.4.	TRATAMIENTO .....	95
4.5.	RESULTADO DE LA GESTACIÓN EN PACIENTES CON CVG PREVIA .....	97
5.	DISCUSIÓN .....	99
5.	CONCLUSIONES .....	105
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	108
7.	ANEXOS .....	123



### ABREVIATURAS

- AAS: Ácido acetil salicílico
- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
- ASRM: American Society of Reproductive Medicine
- AT: Antitrombina
- CTB: Citotrofoblasto
- CVG: Complicaciones vasculares gestacionales
- CVP: Complicaciones vasculares placentarias
- DPPI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
- ECA: Enzima conversor de angiotensina
- EHTIE: Enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- EP: Embolia pulmonar
- EPCR: Receptor endotelial de la proteína C
- ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa
- FII: Factor II
- FIIa: Factor II activado
- FIX: Factor IX
- FIXa: Factor IX activado
- FT: Factor tisular
- FV: Factor V
- FVa: Factor V activado
- FVII: Factor VII
- FVII: Factor VIII
- FVIIa: Factor VII activado
- FVIIIa: Factor VIII activado
- FVL: Factor V Leiden
- FVW: Factor de von Willebrand
- FX: Factor X
- FXa: Factor X activado
- FXII: Factor XII
- FXIIa: Factor XII activado
- GP: Glicoproteínas de membrana
- HB-EGF: *Heparin-binding epidermal growth factor*
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HNF: Heparina no fraccionada
- IL-1: interleucina-1
- IMC: Índice de masa corporal
- MMPs: Metaloproteasas de matriz
- PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno
- PC: Proteína C

- PCa: Proteína C activada
- PS: Proteína S
- PZ: Proteína Z
- PZI: Inhibidor de la proteína Z
- RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino
- RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists
- RPCA: Resistencia a la proteína C activada
- SAF: Síndrome antifosfolípido
- SAF: Síndrome antifosfolípido
- SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
- SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica
- SOP: Síndrome de ovario poliquístico
- STB: Sincitiotrofoblasto
- TEAM: Trombosis En el Ámbito de la Mujer
- TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular
- TIMPs: Inhibidores tisulares de metaloproteasas
- TM: Trombomodulina
- TNF: factor de necrosis tumoral
- tPA: activador tisular del plasminógeno
- TRA: Técnicas de reproducción
- TVP: Trombosis venosa profunda
- uPA: Activador tipo urokinasa

### FIGURAS Y TABLAS

#### FIGURAS

Figura 1: Fases de la coagulación según el modelo actual e implicación de la trombina en todas ellas. ....	15
Figura 2: Esquema de las principales características de la ultraestructura plaquetaria .....	18
Figura 3: Esquema de la cascada de la coagulación.....	21
Figura 4: Esquema de un blastocisto de 5 días: A.Embrioblasto; B.Trofoblasto; C.Cavidad de blastocisto o blastocele.....	29
Figura 5: Esquema de blastocisto de 8 días: A.Sincitiotrofoblasto; B.Citotrofoblasto; C.Hipoblasto; D.Cavidad amniótica; E.Epiblasto .....	30
Figura 6: Formación de las lagunas trofoblásticas y vellosidades coriónicas primarias .....	31
Figura 7: Formación de las vellosidades coriónicas secundarias y terciarias.....	32
Figura 8: Muestra las relaciones de las membranas fetales con la pared del útero. A. Hacia el final del segundo mes. B: Final del tercer mes. ....	33
Figura 9: Esquema de la circulación placentaria. ....	34
Figura 10: La trombosis venosa, como enfermedad compleja, puede ser debida a la interacción entre factores genéticos y ambientales. ....	36
Figura 11: Espectro de las pérdidas gestacionales según el momento de la gestación en que se producen .....	39
Figura 12: Número de abortos espontáneos, según la edad de concepción y el número de abortos previos <sup>84</sup> .....	41
Figura 13: Riesgo de preeclampsia en mujeres con y sin factores de riesgo individuales determinados en la semana 16 de gestación <sup>107</sup> .....	47
Figura 14: Evolución de la determinación de defectos de trombofilia <sup>48</sup> .....	51
Figura 15: La HBPM puede modular muchos de los procesos fisiológicos necesarios para la implantación del blastocisto y el desarrollo del trofoblasto <sup>193</sup> .....	68
Figura 16: Esquema de los tipos de episodios introducidos.....	79
Figura 17: Tipos de episodios (porcentajes).....	80
Figura 18: Tipo de trombosis (EAP: embolia arterial periférica; ACV: Accidente	

cerebrovascular; TSVC: trombosis de senos venosos cerebrales; TVP EESS: TVP extremidades superiores; TVPNE: Trombosis venosa de sitio no especificado; TVP EEII: TVP extremidades inferiores).....	82
Figura 19: Tipo de profilaxis de trombosis, en pacientes con y sin trombofilia.....	85
Figura 20: Tratamiento con HBPM según presencia o no de trombofilia .....	85
Figura 21: Distribución de los tratamientos en profilaxis de CVG, según el tipo. ....	88
Figura 22: Tipo de profilaxis de CVG, según la presencia de trombofilia o no .....	90
Figura 23: Diferencias en la profilaxis de CVG en pacientes con o sin mutaciones FVL y/o PT20210A.....	90
Figura 24: Diferencias en la profilaxis de CVG en pacientes con presencia o no de AAF o ACL en el estudio de trombofilia .....	91
Figura 25: Tipo de estudio de trombofilia realizado.....	92
Figura 26: Tipos de defectos solicitados en el estudio de trombofilia, según el tipo de episodio .....	93
Figura 27: Resultado del estudio de trombofilia. ....	93
Figura 28: Tipos de trombofilia positiva en cada grupo .....	95
Figura 29: Tipo de tratamiento empleado. ....	96

### TABLAS

Tabla 1: Funciones de las glicoproteínas de membrana. ....	18
Tabla 2: Definición de las pérdidas gestacionales propuesta por Silver et al <sup>76</sup> .....	39
Tabla 3: Tasa de aborto estratificadas por la edad materna en el momento de la concepción <sup>87</sup> .....	40
Tabla 4: Causas de pérdidas gestacionales recurrentes, según el nivel de evidencia <sup>91</sup> .....	42
Tabla 5: Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo. ....	45
Tabla 6: Condiciones adversas o complicaciones graves de la preeclampsia .....	46
Tabla 7: Mecanismos de trombofilia estudiados y su asociación con la trombosis .....	52
Tabla 8: Prevalencia (%) de los principales factores genéticos de trombofilia en pacientes con y sin trombosis venosa. * Pacientes menores de 45 años con trombosis única o recurrente <sup>135</sup> .....	52
Tabla 9: Criterios diagnósticos de SAF <sup>9</sup> .....	53



Tabla 10: Manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios diagnósticos <sup>136</sup> .....	54
Tabla 11: Riesgo de ETEV durante el embarazo en trombofilia hereditaria <sup>134</sup> . ....	56
Tabla 12: Riesgo de pérdidas gestacionales con trombofilia hereditaria <sup>164</sup> . ND: No datos.....	59
Tabla 13: Riesgo de otras CVP con trombofilia hereditaria (146). ....	60
Tabla 14: Principales factores de riesgo de ETEV durante el embarazo y puerperio...	64
Tabla 15: . Recomendaciones del American College of Chest Physicians <sup>6</sup> .....	65
Tabla 16: Recomendaciones del RCOG <sup>7</sup> . Si la puntuación antenatal es $\geq 4$ , considerar tromboprofilaxis ante y postnatal. Si puntuación antenatal = 3, tromboprofilaxis desde la semana 28 Si puntuación $\geq 2$ postnatal, profilaxis al menos 10 días. *FVL o PT20210A homocigoto, déficit de AT. ....	66
Tabla 17: Número de visitas por paciente.....	80
Tabla 18: Características clínicas de las pacientes incluidas. ....	81
Tabla 19: Momento diagnóstico de la trombosis.....	82
Tabla 20: Factores de riesgo de trombosis.....	83
Tabla 21: Tipo de profilaxis realizada.....	83
Tabla 22: Inicio de la profilaxis con HBPM.....	84
Tabla 23: Uso de tromboprofilaxis en grupo profilaxis de trombosis, en función de la presencia o no de trombofilia .....	84
Tabla 24: Tipo de CVG .....	86
Tabla 25: Número de pérdidas gestacionales .....	87
Tabla 26: Tipo de EHTIE.....	87
Tabla 27: Tipo de profilaxis, según tipo CVG.....	89
Tabla 28: Trimestre de inicio de la profilaxis de CVG .....	91
Tabla 29: Realización de estudios de trombofilia en los diferentes grupos .....	92
Tabla 30: Distribución de los tipos de trombofilia por cohorte .....	94
Tabla 31: Resultado adverso de la gestación en el grupo de profilaxis de CVG .....	97
Tabla 32: Recidiva de CVG, según el tratamiento recibido.....	98

## **1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

El estudio de la morbimortalidad gestacional es una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud. La mejora de la salud materna es uno de los ocho Objetivos de Desarrollo del Milenio adoptados por la comunidad internacional en el año 2000 <sup>1</sup>. Aunque el 99% de los casos de muerte materna se producen en países en desarrollo, en nuestro entorno también existe morbimortalidad. La causa más importante de mortalidad materna en los países occidentales es el TEP, una de las formas de presentación de la enfermedad tromboembólica <sup>2</sup>. Conocer adecuadamente la prevalencia de estas complicaciones y sus factores de riesgo podría darnos algunas claves para poder prevenir dichas enfermedades.

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad compleja y, como tal, en el embarazo presenta varias caras o fenotipos. La presentación en forma de trombosis venosa o arterial es la cara más reconocida. El riesgo de trombosis está aumentado 4-5 veces en mujeres embarazadas, con respecto a las no embarazadas. Mientras que en el postparto aumenta hasta 20 veces más <sup>3</sup>. La trombosis arterial supone un 20% de los casos, mientras la venosa, un 80 % del total de episodios trombóticos <sup>4</sup>. Esta última tiene una incidencia de 0,49 a 1,72/1000 partos <sup>4,5</sup>. Las guías difieren en el uso de profilaxis en estas situaciones, debido a que no hay estudios randomizados con suficiente fuerza y, por tanto, se basan en estudios observacionales y en la experiencia clínica <sup>6,7</sup>.

La otra cara de la enfermedad tromboembólica, en la que existe más controversia y falta de consenso, es la de las complicaciones vasculares placentarias o gestacionales (CVP o CVG) o lo que en los últimos años se ha denominado insuficiencia placentaria. Este es un grupo heterogéneo, que incluye las alteraciones hipertensivas del embarazo (preeclampsia-eclampsia), el RCIU, los abortos de repetición, la pérdida fetal intraútero y el abrupcio placentae. La asociación de la trombofilia con estas complicaciones se ha postulado en las últimas tres décadas <sup>8</sup>, ya que para que se mantenga el embarazo se necesita una adecuada circulación placentaria. Estados de hipercoagulabilidad, como el SAF o la trombocitemia esencial se han asociado clásicamente a los abortos de repetición <sup>9, 10, 11, 12</sup>, y más recientemente, a partir de los años 90, se han publicado estudios que asociaban la presencia de trombofilia con

estas complicaciones <sup>13, 14</sup>. La necesidad de realización de estudios de trombofilia y el uso de profilaxis antitrombótica es controvertido en estos casos. A partir de los resultados de estos estudios, la necesidad de realización de estudios de trombofilia y el uso de trombopprofilaxis antitrombótica se ha convertido en un tema de debate y ha creado gran controversia, por la falta de evidencia científica.

Esta falta de evidencia se basa en la escasez de estudios rigurosos en este ámbito y el hecho de que el embarazo sea un criterio de exclusión para muchos ensayos clínicos y provoca controversia y falta de información en el manejo de estas complicaciones. Pese a que las mujeres embarazadas o durante la lactancia pueden ser candidatas a la inclusión en ensayos clínicos <sup>15</sup>, existe una falta de reclutamiento debida probablemente a aspectos éticos, el desconocimiento de una posible toxicidad farmacológica sobre el feto o aspectos económicos <sup>16</sup>. En este contexto pueden ser fundamentales los registros o estudios observacionales, ya que al no requerir una intervención, es más sencillo el reclutamiento de pacientes y supera algunos aspectos éticos presentes en otro tipo de estudios.

Es por ello que nació el proyecto TEAM dentro de los grupos de trabajo de la SETH. El proyecto se articula alrededor de un registro informatizado. Mediante esta herramienta informática propia, el proyecto TEAM ha realizado un estudio observacional, prospectivo, de cohortes de mujeres tanto para conocer la prevalencia de enfermedad tromboembólica y de las complicaciones obstétricas relacionadas con la trombosis, el estudio etiológico que se realiza en estos casos y el manejo terapéutico y la efectividad y seguridad de dichos tratamientos.

### **1.1.HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En nuestro trabajo partimos de la hipótesis de que el manejo de la profilaxis de trombosis y CVP en nuestro entorno es heterogéneo. La ausencia de niveles de evidencia grado 1, provoca esta heterogeneidad. El estado de hipercoagulabilidad propio del embarazo y la presencia de trombofilia son un factores de riesgo de

trombosis gestacional, por lo que la prevalencia de trombofilia en mujeres con trombosis gestacional es mayor que en gestantes sin trombosis. La prevalencia de trombofilia en gestaciones con CVG en nuestro entorno es desconocida, pero, dado que en la fisiopatología de las CVG está implicada una disfunción del sistema hemostático, la trombofilia podría ser un factor de riesgo de estas complicaciones. La aplicación de medidas profilácticas en pacientes con CVG con o sin trombofilia puede ser eficaz en la prevención de recurrencia de estas complicaciones.

## 1.2.FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Es importante conocer la fisiología de la hemostasia y los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo para poder entender cómo y por qué se desarrolla la ETEV y las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria durante la gestación.

La hemostasia es un sistema fisiológico que permite que la sangre circule libremente por los vasos sanguíneos y que en el momento en que se produce una lesión, inicia una serie de mecanismos que inducen inicialmente a la formación del trombo hemostático, la reparación del vaso y finalmente a la disolución del coágulo. Existen mecanismos anticoagulantes que hacen que en condiciones normales no se produzca el proceso procoagulante. Anomalías en este balance natural entre sistemas procoagulantes y anticoagulantes pueden desencadenar la aparición de enfermedades trombóticas o hemorrágicas. En condiciones normales, existe un balance entre los mecanismos procoagulantes, que favorece la hemostasia y la trombosis y los mecanismos anticoagulantes, que previene la generación excesiva de trombina cuando se activa la coagulación. Este equilibrio está determinado por la activación/inactivación (inhibición) de los factores de la coagulación y de los factores fibrinolíticos, o modulando los niveles de los mismos. El embarazo es una situación fisiológica, pero los cambios que se producen en los diferentes sistemas pueden llevar a situaciones patológicas.

La importancia de los elementos de este sistema se evidencia por la presencia de proteínas homólogas en organismos primitivos. Algunos estudios sugieren que se desarrollaron hace más de 430 millones de años <sup>17</sup>. Además, parece que los factores de la coagulación también juegan un papel importante en el crecimiento y desarrollo embrionario normal, ya que deficiencias completas de FT, FVII, TFPI, FX, FV, protrombina o proteína C resultan en pérdidas embrionarias en ratones transgénicos <sup>18, 19</sup>.

### 1.2.1. Modelo actual de la coagulación

La hemostasia incluye un sistema coagulativo y otro sistema fibrinolítico, ambos compuestos de activadores, zimógenos, cofactores, superficies celulares (plaquetas, células endoteliales), e inhibidores. La función y regulación de estos complejos sistemas ha sido extensamente estudiada, proporcionando, en las últimas décadas, un amplio conocimiento en este campo.

La formación del trombo de fibrina es el resultado final de una compleja serie de eventos proteolíticos. La sangre circula como un líquido, pero una vez se escapa a través de un vaso debe coagularse rápidamente para formar un tapón hemostático que limite o impida la pérdida de sangre. La hemostasia primaria es la encargada de la formación del tapón plaquetario y posteriormente la hemostasia secundaria finalizará con la formación del trombo de fibrina.

Modelos anteriores sugerían la presencia de dos vías separadas en la cascada de la coagulación: la vía extrínseca y la intrínseca, que funcionaban de forma independiente y convergían en una fase final:

– La **vía intrínseca** se llamó así porque parecía ser una propiedad intrínseca del plasma, que consistía en la formación de un coágulo cuando era depositada en un tubo de cristal. También se llamó la vía de contacto porque ésta se activaba espontáneamente sobre superficies artificiales como el cristal o el acero. Esta vía por sí misma no parece ser de importancia en la hemostasia normal, ya que individuos en los que es inactiva (por ejemplo, con déficit de FXII) no presentan un aumento de diátesis hemorrágica.

– La **vía extrínseca** o vía del FT se desencadena cuando el plasma se pone en contacto con células que expresan en sus superficies el FT. Se trata de una proteína integral de membrana. Constitutivamente, está presente en la adventicia que rodea los vasos sanguíneos y en tejidos del cerebro, pulmones, riñón, músculo y otros órganos. Entra en contacto con la sangre cuando se lesiona el vaso, o cuando se activan las células vasculares o monocitos mediante citocinas inflamatorias. Después del daño vascular, la sangre es expuesta a células cargadas de FT, que se une al FVII con gran afinidad. Es el complejo FT-FVII activado el que inicia la cascada de la coagulación in vivo.

Ahora se prefiere hablar de tres fases de la coagulación, que están íntimamente ligadas: **iniciación**, **amplificación** y **propagación**. La **trombina** juega un papel central en todas ellas (Figura 1):

- En la activación de factores y cofactores que, a su vez, promueven más generación de trombina.
- En la activación de factores anticoagulantes.
- En determinar el balance de la fibrinólisis.

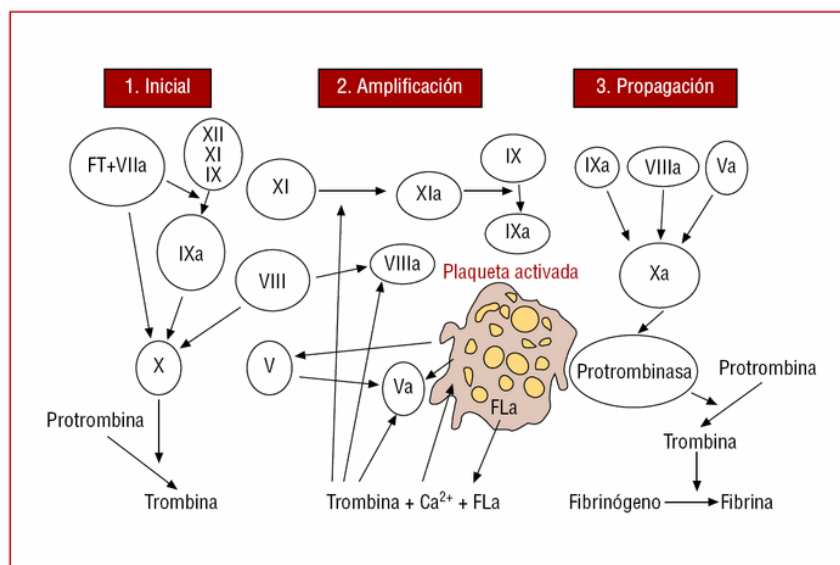


Figura 1: Fases de la coagulación según el modelo actual e implicación de la trombina en todas ellas.

### 1.2.2. Hemostasia primaria

Inicialmente, la formación de un tapón o trombo plaquetario es parte fundamental de la hemostasia primaria, que proporciona de manera provisional un sustrato

anatómico capaz de detener la hemorragia tras el daño sufrido. Su formación depende en gran parte de las plaquetas, del endotelio vascular y de la interacción de las células sanguíneas con la pared vascular.

#### 1.2.2.1. Endotelio

El endotelio lleva a cabo un papel fundamental dentro de la coagulación y la fibrinólisis. Además de actuar como barrera estructural entre la circulación y los tejidos, contribuye a la regulación de la presión y el flujo sanguíneos mediante la liberación de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictores (endotelina y factor activador de plaquetas). Por otro lado, facilita el flujo sanguíneo disponiendo una superficie antitrombótica que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria y, por tanto, la formación de coágulos en condiciones fisiológicas. Sin embargo, este equilibrio puede romperse por fenómenos físicos o químicos que provoquen lesión endotelial y den lugar a cambios funcionales en el endotelio, transformándose entonces en una superficie protrombótica. Además, activa la fibrinólisis mediante la síntesis y secreción de sus activadores, el tPA, y el uPA. Por tanto, en función de la situación, el endotelio puede presentar propiedades procoagulantes y anticoagulantes, lo que permite retornar al equilibrio hemostático, una vez el estímulo procoagulante o hemorrágico haya desaparecido <sup>20</sup>.

Las células endoteliales son activadas cuando se exponen a endotoxina, citocinas (IL-1, FNT) y trombina, entre otros. El endotelio lesionado muestra propiedades proagregantes, ya que disminuye la liberación de PGI<sub>2</sub> y aumenta la secreción de factor activador de las plaquetas. También aumenta la liberación de multímeros FVW de alto peso molecular, que contribuirán al aumento de la adhesión plaquetaria en la pared del vaso dañado. Cuando las células endoteliales severamente lesionadas se pierden, el subendotelio se expone a las plaquetas y a los factores de coagulación. Las plaquetas se unen al subendotelio a través de una interacción que implica a las glicoproteínas de membrana con las proteínas subendoteliales (FVW, colágeno, fibronectina y vitronectina).



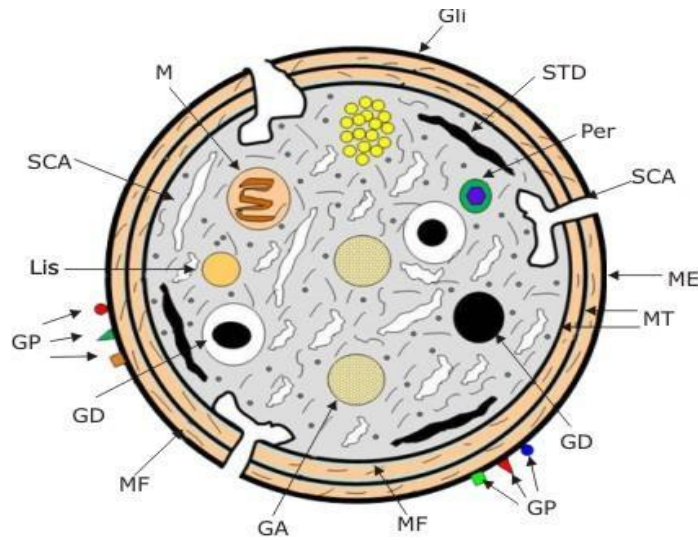
Además de participar en la hemostasia primaria, las células endoteliales estimuladas sintetizan FT y PAI-1, e internalizan la TM, participando así en los procesos de coagulación y fibrinólisis <sup>21</sup>.

#### 1.2.2.2. Plaquetas

Las plaquetas son pequeñas células discoides anucleadas, procedentes de la fragmentación de los megacariocitos medulares. Circulan por la sangre y juegan un papel central en la hemostasia primaria. Su papel en la hemostasia secundaria también es importante, ya que proporcionan la superficie a la que se unen los factores de coagulación activados, incrementando la eficiencia enzimática y aumentando la generación de trombina. Además, en los últimos años ha cobrado importancia su implicación en otros procesos como la inflamación, la cicatrización, la fibrosis, la arteriosclerosis o la diseminación de las metástasis.

Su estructura consta de (Figura 2):

- La **membrana plaquetar** presenta una superficie invaginada, para aumentar la superficie para la liberación de los los gránulos intracelulares.
- Las **glicoproteínas de membrana** presentes en la membrana plaquetar permiten la unión al colágeno y al FVW de la superficie subendotelial, al fibrinógeno y a otras plaquetas a través de la trombospondina. En la Tabla 1 se muestran sus principales funciones.
- Los **gránulos** de las plaquetas contienen importantes factores pro y anticoagulantes. Los gránulos alfa contienen gran variedad de proteínas hemostáticas (factor V, FVW, fibrinógeno y proteínas fibrinolíticas). Los gránulos densos contienen adenosín difosfato (ADP) y trifosfato (ATP) y serotonina.
- El **sistema tubular denso** media el flujo del calcio.
- Los **microtúbulos** periféricos y los **filamentos citoplasmáticos** son los responsables del cambio conformacional de las plaquetas tras su activación.



GA: gránulo alfa; GD: gránulo denso; Glu: glucógeno; GP: glicoproteínas; Lis: lisosoma; M: mitocondria; MF: microfilamento; MT: microtúbulo; ME: membrana externa; Per: peroxisoma; SCA: sistema canicular abierto; STD: sistema tubular denso.

Figura 2: Esquema de las principales características de la ultraestructura plaquetaria

Tipo de glicoproteína	Función principal
GPIa	Reacciona con el colágeno durante los primeros estadios de la adhesión plaquetaria.
GPIb	1. Es el receptor del FVW en la adhesión plaquetaria. 2. Interviene en el contacto de las plaquetas al subendotelio. 3. Puede ser el receptor de la trombina.
GPIIb-IIIa	1. Es el receptor del fibrinógeno, del FVW y de la fibronectina. 2. Es mediador de la agregación plaquetaria.
P-selectina	Se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y se expresa en la superficie plaquetaria activada. Es mediadora de las interrelaciones con otras células.
GPIV	Podría ser el receptor para el colágeno y la trombospondina.

Tabla 1: Funciones de las glicoproteínas de membrana.

**Adhesión plaquetaria:**

En condiciones hemostáticas, las plaquetas circulantes no interactúan con la superficie endotelial. La adhesión de las plaquetas a la pared vascular dañada es el

primer paso en la formación del tapón hemostático. Tras el daño endotelial y exposición del subendotelio las plaquetas circulantes se unen a la superficie endotelial a través de las glicoproteínas de membrana (fundamentalmente GPIb).

El proceso de adhesión se divide en una fase inicial de contacto y en una fase posterior de extensión de las plaquetas sobre el endotelio vascular. La interrupción de la capa celular del endotelio expone fibras de colágeno tipos I y III en el subendotelio, que intervienen en la adhesión inicial de las plaquetas. La adhesión al colágeno a alto flujo requiere la presencia básica del FVW plasmático, aunque otras proteínas adhesivas, como la fibronectina, pueden colaborar en este proceso. La unión del FVW con el subendotelio y un cambio conformacional en su estructura es el paso previo a la adhesión plaquetaria mediada por la GPIb. La interacción del FVW con la GPIb, bajo condiciones de flujo elevado, es suficiente para producir activación plaquetaria <sup>22</sup>.

### **Agregación plaquetar**

Las plaquetas inactivadas se unen al subendotelio a través de los receptores expuestos previamente y después se produce la activación plaquetar mediante productos de secreción como el ADP, la adrenalina, el colágeno. Tras esto se producirá un cambio conformacional en la GPIIb-IIIa, que favorece la unión de las plaquetas con el FVW y, por tanto, la extensión de las plaquetas sobre el subendotelio. Este cambio también favorecerá la unión con el fibrinógeno, facilitando la agregación de las plaquetas, ya que éste forma puentes interplaquetares. Los gránulos intracelulares se mueven hacia la superficie y liberan su contenido al microambiente. Esta movilización está mediada por calcio y su liberación facilita la agregación y el crecimiento del trombo plaquetario.

### **Activación plaquetar**

La activación plaquetaria es un proceso muy complejo que comienza en la superficie de la célula mediante la interacción de un agonista con su receptor y prosigue con la transducción de la señal hasta la expresión de las distintas funciones de las plaquetas.

Durante este proceso las plaquetas sufren un cambio conformacional, transformándose en células esféricas con pseudópodos, debido a cambios en el estado de polimerización del citoesqueleto. La membrana plaquetaria se reacomoda, dejando expuestos fosfolípidos de carga negativa, que facilitan la interacción con los factores de la coagulación.

### 1.2.3. Coagulación

La coagulación es el conjunto de reacciones que conducen a la formación de fibrina, proteína insoluble que evita la pérdida de sangre cuando se lesiona un vaso.

La representación esquemática de la cascada de la coagulación se muestra en la Figura 3. Cuando ocurre el daño tisular, las plaquetas se activan y se adhieren al sitio de la lesión, formando el trombo plaquetar. La cascada de la coagulación es iniciada cuando el FT se pone en contacto con el FVIIa circulante y forma un potente complejo enzimático en el sitio de la lesión. Este complejo inicia una serie de reacciones que afectan a las proteínas de la coagulación que circulan en su forma inactiva. El complejo FT-FVIIa cataliza la conversión de FX en FXa. El FXa convierte la protrombina en trombina, en presencia del FVa, fosfolípidos y calcio. La trombina transforma el fibrinógeno en fibrina, dando lugar a un coágulo insoluble de plaquetas activadas y polímeros de fibrina. La trombina, asimismo, activa la vía intrínseca mediante la conversión del FXI en FXIa. El FXIa transforma el FIX en FIXa y éste convierte el FX en FXa en presencia de FVIIIa, fosfolípidos y calcio, representando otra vía de activación del FXa para la formación de fibrina.

Actualmente se acepta que el mecanismo hemostático fisiológicamente relevante está asociado fundamentalmente a tres complejos enzimáticos procoagulantes, formados por proteínas con actividad serin-proteasa y vitamina-K dependientes, reunidas sobre una superficie fosfolipídica y asociados con cofactores que también están unidos a la membrana. La formación de estos complejos conduce a un incremento significativo ( $10^5$ - $10^6$  veces) de la velocidad de reacción en la activación del sustrato. La formación de estos complejos sitúa la actividad proteolítica en el punto requerido por las células

dañadas del vaso o las células sanguíneas activadas, atenuando la propagación de las reacciones de coagulación lejos del sitio donde se ha iniciado.

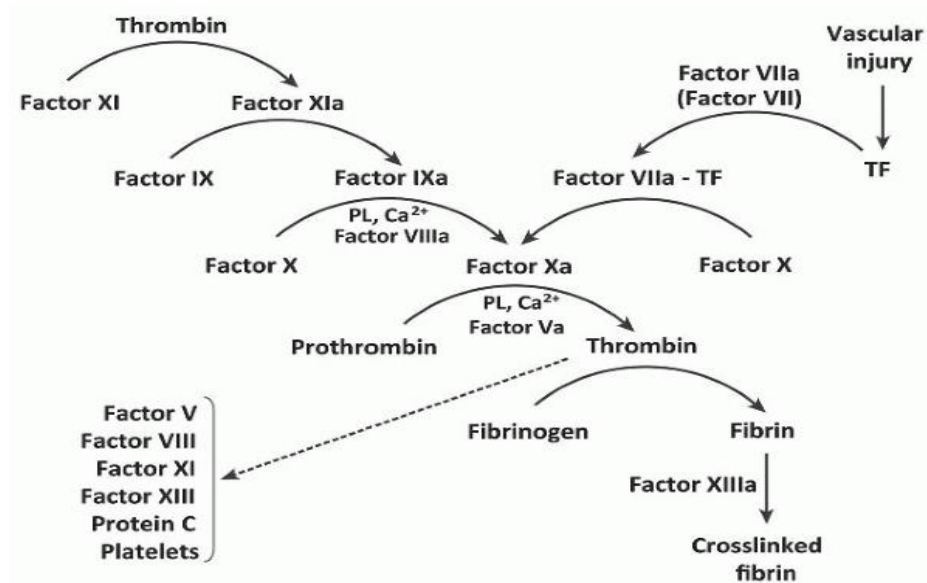


Figura 3: Esquema de la cascada de la coagulación.

Los tres complejos enzimáticos clave en la cascada de la coagulación son:

– **Complejo FT:VIIa.**

El primer enzima en la cascada de la coagulación consiste en dos subunidades: una serín proteasa, el factor VIIa (la unidad catalítica) y un cofactor, el FT (la subunidad reguladora). El FT es una proteína integral de membrana, por lo que el complejo FT-factor VIIa está unido a la superficie celular. El factor VIIa libre es un enzima débil, pero unido al FT es el activador de la coagulación más potente conocido. Una vez formado el complejo FT:VIIa éste puede iniciar la cascada por dos vías: por un lado puede activar el FIX y el FIXa generado se une a un cofactor proteico en una superficie fosfolipídica para formar el complejo IXa:VIIIa, que cataliza la conversión del FX en FXa. De forma alternativa el complejo FT:VIIa puede activar directamente el FX.

– **Complejo X-asa (IXa:VIIIa:X).**

En presencia de calcio y fosfolípidos el FIXa forma un segundo complejo con el el FVIIIa y el FX, formando FXa de una forma 50 veces más eficiente que el que se forma a través de la activación por el FT:VIIa.

– **Complejo protrombinasa (Xa:Va:II).**

A continuación, el FXa, el FVa y el FII (protrombina), en presencia de membranas fosfolípídicas e iones calcio, forman el complejo protrombinasa, convirtiéndose la protrombina en trombina. A continuación la conversión del soluble fibrinógeno en insoluble fibrina genera un coágulo estable de plaquetas y fibrina en el sitio del daño vascular.

#### **1.2.4. Fibrinolisis**

El sistema fibrinolítico tiene como objetivo la lisis de la fibrina depositada en el árbol vascular. La lisis del coágulo y la reparación del vaso comienzan inmediatamente después de la formación del tapón hemostático definitivo. La plasmina es el enzima central de este sistema. Se trata de una serín proteasa que, en condiciones normales, circula por el plasma en forma de proenzima, el plasminógeno. Los principales activadores del plasminógeno son el tPA y el uPA y su actividad está regulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipo I, II y III (PAI-1, 2 y 3). La plasmina es un enzima proteolítico capaz de degradar no sólo a la fibrina, sino también al fibrinógeno, factores V y VIII y otros sustratos. Para regular esta capacidad proteolítica, el plasma humano posee un inhibidor muy potente, la  $\alpha$ 2-antiplasmina.

Al formarse la fibrina dentro del árbol vascular contiene plasminógeno unido a ella. Por determinados estímulos, las células endoteliales circundantes al coágulo liberan activadores del plasminógeno, con gran afinidad por la fibrina, por lo que activan fundamentalmente el plasminógeno unido a ella. De esta forma, se genera plasmina en el interior del trombo y éste es degradado. Cuando se produce este hecho y la plasmina se libera de la fibrina, inmediatamente es inhibida en el medio plasmático por la  $\alpha$ 2-antiplasmina. Esta activación de la fibrinólisis, localizada en el punto donde se halla la fibrina, está sujeta a la acción de diferentes moduladores. El PAI-1 liberado durante la activación de las plaquetas o secretado por las células endoteliales contribuye a la estabilización del trombo.

La trombina generada en la activación de la coagulación no es solamente responsable de la formación de fibrina sino que también es capaz de protegerla de su lisis mediante la activación del TAFI. El TAFI activado por la TM inhibe la fibrinólisis por diferentes mecanismos, actuando como un factor procoagulante, por lo que su defecto puede provocar problemas hemorrágicos y su exceso procesos trombóticos.

### **1.2.5. Reguladores de la coagulación**

Una vez formado el trombo, existen mecanismo reguladores de este proceso y que evitarán un exceso de formación de fibrina <sup>23, 24</sup>. Los mecanismos que regulan la hemostasia son fundamentalmente de dos tipos:

- Inhibidores de serín-proteasas que inhiben los factores activados: AT, cofactor II de la heparina, TFPI, alfa2macroglobulina, inhibidor de la proteína C activada, inhibidor de C1q-esterasa y alfa1-antitripsina.
- Reguladores de los cofactores activados: vía de la PC (PC, PS y TM).

Alteraciones en estos mecanismos se traducen en fenotipos protrombóticos.

#### **1.2.5.1. Antitrombina**

La AT es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado y que pertenece a la familia de inhibidores de serinproteasas (serpinas). La AT es un potente inactivador del FXa y es el inhibidor principal de la trombina. Además, inhibe de forma menos potente los factores IXa, XIa, XIIa, tPA, uroquinasa, tripsina, plasmina y calicreína. Es, por tanto, uno de los principales reguladores fisiológicos de la formación de fibrina. La AT circula de forma fisiológica en una forma con baja actividad inhibitoria. El efecto anticoagulante de la AT es acelerado al menos 100 veces en presencia de heparina y otros glucosaminglicanos, como el heparán sulfato presente en el endotelio vascular. En condiciones fisiológicas es el heparán sulfato el principal mecanismo acelerador de su función. Además de su efecto anticoagulante, la AT presenta un efecto antiinflamatorio ejercido mediante la disminución de liberación de citoquinas, como la IL-6 o IL-8, y el aumento de producción de moléculas antiinflamatorias, como la prostaciclina.

### 1.2.5.2. Proteína C

La PC es una glicoproteína de cadena sencilla vitamina K dependiente sintetizada en el hígado en su forma inactiva. Es activada por la trombina y su activación es acelerada mediante el complejo formado por la trombina unida al EPCR y por la TM. La PCa es una molécula de dos cadenas que, unida a su cofactor (la PS), inactiva la formación de trombina, a través de la unión e inactivación de los cofactores FVa y FVIIIa. La inactivación del factor VIIIa por la PCa es potenciada por el FV intacto. Por tanto, el FV tiene una doble función: intacto tiene una función anticoagulante y en presencia de trombina se convierte en un potente cofactor procoagulante <sup>24</sup>.

### 1.2.5.3. Proteína S

La PS es una proteína vitamina K dependiente de síntesis hepática. Al contrario del resto de proteínas vitamina K dependientes, la proteína S no es una serín proteasa. El 40% circula en su forma activa por el torrente sanguíneo y el 60% en su forma inactiva unida a proteína del complemento *C4b-binding proteína* (C4BP). La proteína S funciona como cofactor de la PCa en la degradación de los factores Va y VIIIa. Los mecanismos moleculares por los cuales la PS potencia la acción de la PCa se conocen sólo parcialmente. Parece que aumenta la baja afinidad de la PCa por las membranas fosfolipídicas, acelera la unión al FVa y desplaza el FXa del complejo FVa-FXa, favoreciendo la unión de la PCa a un punto de unión del FVa más favorable <sup>24</sup>. Además, presenta actividad anticoagulante independiente de la proteína C: Evita la unión de los factores Va, Xa y VIIIa a las superficies fosfolipídicas uniéndose a éstos o a las propios antifosfolípidos y compitiendo con la unión de los factores. También actúa como cofactor del TFPI en la inhibición del FXa y parece que también juega un rol favorecedor de la fibrinólisis, por una menor activación del TAFI a través de mecanismos dependientes e independientes de la PCa <sup>25 26</sup>.

### 1.2.5.4. Trombomodulina

Es una proteína integral de membrana endotelial. Consta de una zona aminoterminal, seguida de seis dominios EGF (similares al factor de crecimiento endotelial). Los dominios 3º y 4º EGF son los puntos de unión de la PC, mientras que la AT se une al 5º y 6º dominio.



La actividad anticoagulante de la TM consiste en que tras su unión a la trombina, neutraliza la actividad procoagulante de ésta, y el complejo formado activa la proteína C. Además, la TM ejerce una actividad a la heparina, acelerando la neutralización de la trombina por diferentes inhibidores de proteasas, como la AT.

#### **1.2.5.5. Vía del inhibidor del factor tisular**

La vía del inhibidor del factor tisular es un punto clave en la cascada de la coagulación. La presencia de niveles bajos de TFPI en plasma aumenta el riesgo de trombosis venosa y arterial. El TFPI limita la formación del coágulo a través de dos procesos independientes: a través de la formación de un complejo cuaternario con los factores procoagulantes FT, FVIIa y FXa, y a través de la unión al FVa y la inhibición de su incorporación a la protrombinasa, que es la enzima que cataliza la conversión de la protrombina en trombina <sup>27</sup>.

El TFPI se encuentra en diferentes localizaciones. La más importante (50-80%) son las células endoteliales, el 20-50% circula en el plasma unido a lipoproteína o libre, y el 2-5% es secuestrado en las plaquetas. La trombina o la heparina estimulan la liberación de TFPI al plasma.

Niveles bajos del TFPI se asocian a un fenotipo protrombótico. Múltiples factores contribuyen a niveles plasmáticos de TFPI bajos. Entre el 27 y el 52% de la variabilidad se debe a factores genéticos <sup>28 29</sup>. El resto se debe a factores no genéticos, como la edad avanzada, la terapia hormonal en mujeres, la obesidad y niveles altos de colesterol <sup>29 30</sup>.

### **1.3.CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL SISTEMA HEMOSTÁTICO DURANTE EL EMBARAZO**

Durante el embarazo normal se producen grandes cambios en la hemostasia con dos objetivos principales: mantener la función placentaria toda la gestación y evitar un

sangrado excesivo en el parto <sup>31</sup>. El sistema hemostático parece jugar un papel importante tanto en el establecimiento como en el mantenimiento de la gestación. El desarrollo de la circulación placentaria es posible gracias a modificaciones estructurales en las arterias espirales del útero y a un estado de hipercoagulabilidad, resultado del incremento de factores procoagulantes y descenso de factores anticoagulantes y fibrinólisis <sup>32</sup>.

### **1.3.1. Cambios en las plaquetas**

La trombopenia es la alteración más común, sobre todo en la fase final del embarazo. Sucede en aproximadamente el 10% de las gestaciones normales y en un 1% de pacientes sanas las plaquetas caen por debajo de  $100 \times 10^9/l$  <sup>33</sup>. El mecanismo por el cual se produce esta trombocitopenia es desconocido. En parte se debe a la hemodilución, pero la presencia de un aumento de volumen plaquetar compensatorio sugiere que también existe un recambio plaquetar aumentado. Esto puede ser debido a una hiperdestrucción prematura de las plaquetas debida a su recubrimiento por inmunocomplejos o, tal vez, a la agregación plaquetaria en el lecho placentario. Debido a todo esto, se recomienda establecer la cifra de  $120 \times 10^9/l$  como límite inferior de la normalidad en esta situación fisiológica <sup>34</sup>.

En cuanto a los cambios en la funcionalidad plaquetar diferentes estudios muestran resultados contradictorios. Un estado de hiperactivación plaquetar es apoyado por algunos estudios, que demuestran que la agregación plaquetar en el tercer trimestre está potenciada por el aumento de inductores, como el AMP cíclico y el tromboxano A<sub>2</sub>, la sobreexpresión de GP53 (CD63), GPIIb/IIIa y CD40L, y el aumento de concentración de calcio intracelular y de los niveles plasmáticos de tromboglobulina. Sin embargo, en otros estudios se objetiva la ausencia de cambios en la actividad plaquetar o, incluso, una disminución en su función <sup>35</sup>. Esto choca con el conocido estado de hipercoagulabilidad asociado a la gestación y el potencial aumento de riesgo trombótico durante el embarazo.

En los trastornos hipertensivos del embarazo, como la preeclampsia o el síndrome HELLP, sí se ha demostrado un descenso en la cifra de plaquetas con una excesiva activación plaquetar <sup>33, 36</sup>.

### **1.3.2. Cambios en el sistema de coagulación**

El riesgo de trombosis venosa durante el embarazo está bien documentado y se relaciona con los cambios fisiológicos en el sistema de la coagulación que ocurren en la mujer gestante.

Durante la gestación aumenta la concentración de la mayoría de factores de la coagulación: los factores VII, VIII, IX, X, XII, von Willebrand y fibrinógeno aumentan significativamente, sobre todo al final del embarazo <sup>31</sup>. El FXI disminuye discretamente, mientras que el FXIII aumenta inicialmente para disminuir gradualmente hasta alcanzar el 50% a término. Los factores II y V no parecen modificarse significativamente <sup>31</sup>.

Los inhibidores sufren modificaciones desiguales. La proteína S libre y la total disminuyen progresivamente desde semanas muy tempranas de embarazo <sup>37</sup>. Los niveles de proteína C y antitrombina suelen mantenerse dentro de la normalidad, mientras la TM y la PZ aumentan <sup>31</sup>. El desarrollo de RPCA en un número elevado de gestantes es signo de activación de la coagulación, que lleva a un aumento del riesgo trombotico <sup>38</sup>. Otros marcadores de activación de la coagulación son el incremento de la fibrina soluble, complejos trombina-antitrombina y fragmentos 1+2 de la protrombina <sup>39</sup>.

El FT es esencial para la embriogénesis, la angiogénesis, la invasión y la implantación. La superficie placentaria, que está en contacto directo con la circulación materna, y los trofoblastos expresan gran cantidad de FT. Los niveles de factor tisular están regulados por algunos anticoagulantes fisiológicos (TFPI, EPCR, TM y anexina V). El TFPI se produce y almacena en las células endoteliales microvasculares y en las células trofoblásticas y se expresa en los tejidos placentarios, sobre todo a partir de la semana 10 de gestación. Aunque su función no está del todo clara, parece que puede

jugar un papel importante en la regulación de la invasión y la diferenciación del trofoblasto, necesario para la implantación y desarrollo placentario <sup>40</sup>.

### **1.3.3. Cambios en la fibrinolisis**

La actividad fibrinolítica del plasma disminuye durante el embarazo, fundamentalmente debido a un marcado aumento de los niveles de PAI-1 de las células endoteliales y PAI-2 de la placenta <sup>41</sup>. Los niveles de TAFI, sin embargo, parecen mantenerse estables <sup>42</sup>.

El dímero D también se encuentra elevado durante todo el embarazo, sobre todo en la fase final <sup>43</sup>.

## **1.4.FISIOLOGÍA DE LA PLACENTA**

La placenta es un órgano muy especializado y esencial en el embarazo de los mamíferos superiores. Tiene importantes y complejas funciones, entre las que destaca el transporte e intercambio de nutrientes, la función endocrina y la inmunológica y el metabolismo. Para llevar a cabo todas estas funciones de manera eficaz requiere un desarrollo gradual, tanto de la circulación fetal como de la materna, que sea capaz de satisfacer la demanda creciente de nutrientes ocasionada por el crecimiento fetal y su metabolismo.

Una gestación exitosa requiere una adecuada placentación desde etapas precoces del embarazo para que en la segunda parte del embarazo la función placentaria sea adecuada. Cualquier fallo en este desarrollo puede tener consecuencias en el desarrollo embrionario y fetal. La placentación anormal se define como la alteración en la remodelación de las arterias útero-placentarias, que resulta en un flujo placentario inadecuado, lo cual puede dar lugar a complicaciones obstétricas y a una pérdida de la gestación.

### 1.4.1. Desarrollo de la placenta

Tras la fecundación del ovocito en el tercio distal de la trompa, el cigoto llega al útero a los cuatro días en estadio de mórula. En ese momento comienza a formarse una cavidad, transformándose en el blastocisto. Es en esta fase cuando ocurre la implantación. En este momento comienza el desarrollo del órgano fundamental de la vida fetal, la placenta.

El blastocisto está formado por una masa celular interna (en embrioblasto o embrión propiamente dicho), situada en el polo del blastocisto, y por el trofoblasto, que forma una capa celular que rodea a las células internas y a la cavidad del blastocisto (Figura 4). Las células del trofoblasto se adhieren directamente al revestimiento uterino y lo invaden, siendo su desarrollo precoz vital para una implantación adecuada. Después de la invasión del blastocisto hacia el interior de la mucosa uterina (aproximadamente 7-8 días postconcepción) el trofoblasto produce fenotipos celulares altamente proliferativos e invasores, necesarios para establecer el contacto con la circulación sanguínea materna y elaborar la estructura básica de la placenta. De esta forma se diferencia en dos capas celulares: una interna o CTB y otra externa o STB (Figura 5).

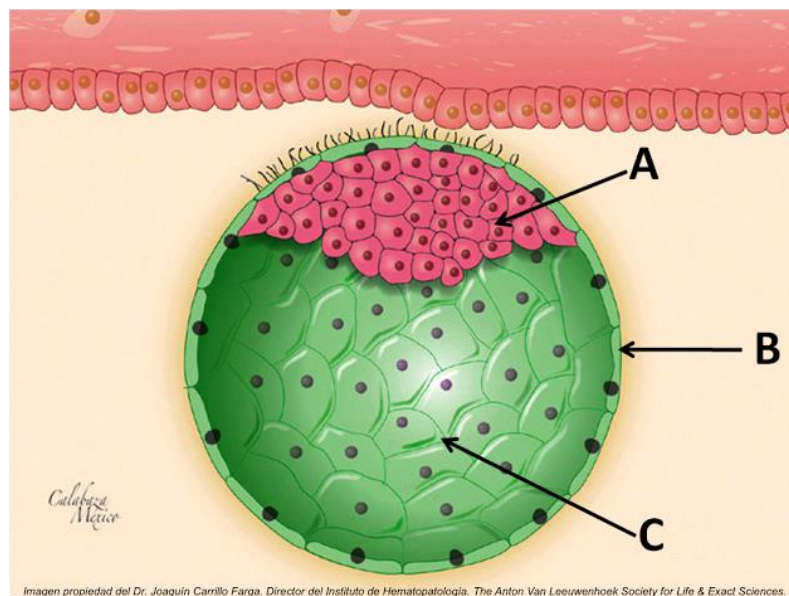
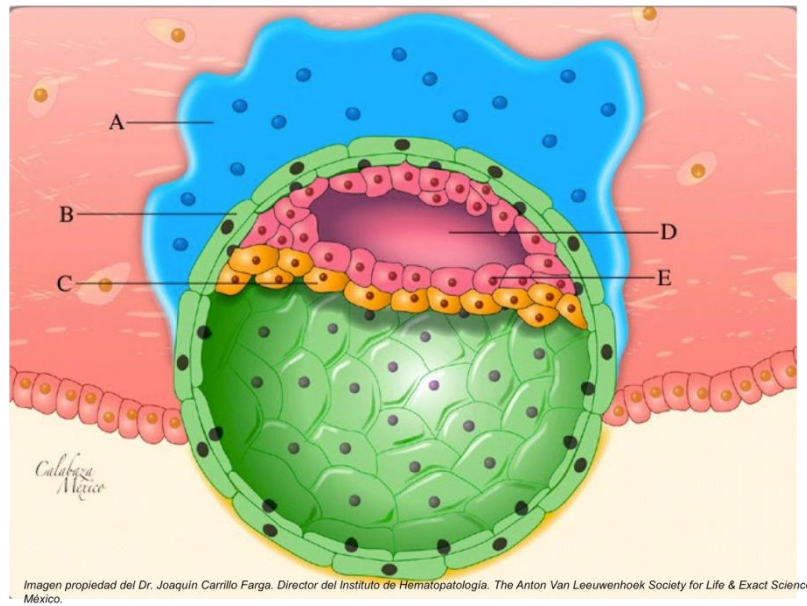


Figura 4: Esquema de un blastocisto de 5 días: A.Embrioblasto; B.Trofoblasto; C.Cavidad de blastocisto o blastocelo.



**Figura 5: Esquema de blastocisto de 8 días: A.Sincitiotrofoblasto; B.Citotrofoblasto; C.Hipoblasto; D.Cavidad amniótica; E.Epiblasto**

El STB se caracteriza por ser una masa citoplasmática sin límites intercelulares, polinucleada. El CTB rodea la cavidad del blastocisto constituyendo una capa incompleta y fina de células poliédricas con citoplasma claro y abundantes imágenes mitóticas. El STB es muy invasivo, invade el endometrio gracias a su actividad proteolítica, facilitando la implantación del blastocisto.

El trofoblasto prolifera sin la inhibición del contacto celular. Esta relación especial entre el trofoblasto y endometrio desafía las leyes de la inmunología y es de gran interés en áreas como el trasplante o en oncología <sup>44</sup>.

Hacia el undécimo a duodécimo días de desarrollo el blastocisto está incluido por completo en el estroma endometrial. El embrión está rodeado por el saco coriónico, envuelto por el corion, membrana embrionaria que se encuentra en contacto directo con el endometrio y que está formada por el CTB, el STB y el mesodermo extraembrionario. En este momento el trofoblasto se caracteriza por presentar espacios lacunares en el sincitio, que forman una red intercomunicada, inicialmente sólo en el polo embrionario. Simultáneamente, las células del STB se introducen más profundamente en el estroma y causan erosión del revestimiento endotelial de los capilares maternos, que se hallan congestionados y dilatados y reciben el nombre de

sinusoides. Las lagunas sincitiales se tornan entonces continuas con los sinusoides y la sangre materna penetra en el sistema lacunar. A medida que el trofoblasto continúa causando erosión de más y más sinusoides, la sangre materna comienza a fluir por el sistema trofoblástico, estableciéndose la circulación uteroplacentaria que aporta los nutrientes necesarios para el desarrollo del embrión en esta etapa. Las lagunas sanguíneas se fusionan entre sí, formándose el espacio intervelloso, que se sitúa entre columnas de STB. Las células procedentes del CTB proliferan en el espesor de las columnas de STB. Los CTB proliferativos se expanden rápidamente a partir de estructuras trofoblásticas cilíndricas, formando las vellosidades primarias, formadas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por una capa sincitial (Figura 6).

Hacia el comienzo de la tercera semana las células mesodérmicas penetran en el núcleo de las vellosidades primarias y crecen en dirección de la decidua (capa funcional del endometrio en contacto e interrelación con las vellosidades). Esta estructura es la vellosidad secundaria. Posteriormente las células mesodérmicas de la parte central de la vellosidad comienzan a diferenciarse en células sanguíneas y en vasos sanguíneos de pequeño calibre, formando así el sistema capilar velloso en el interior de las vellosidades terciarias (Figura 7).

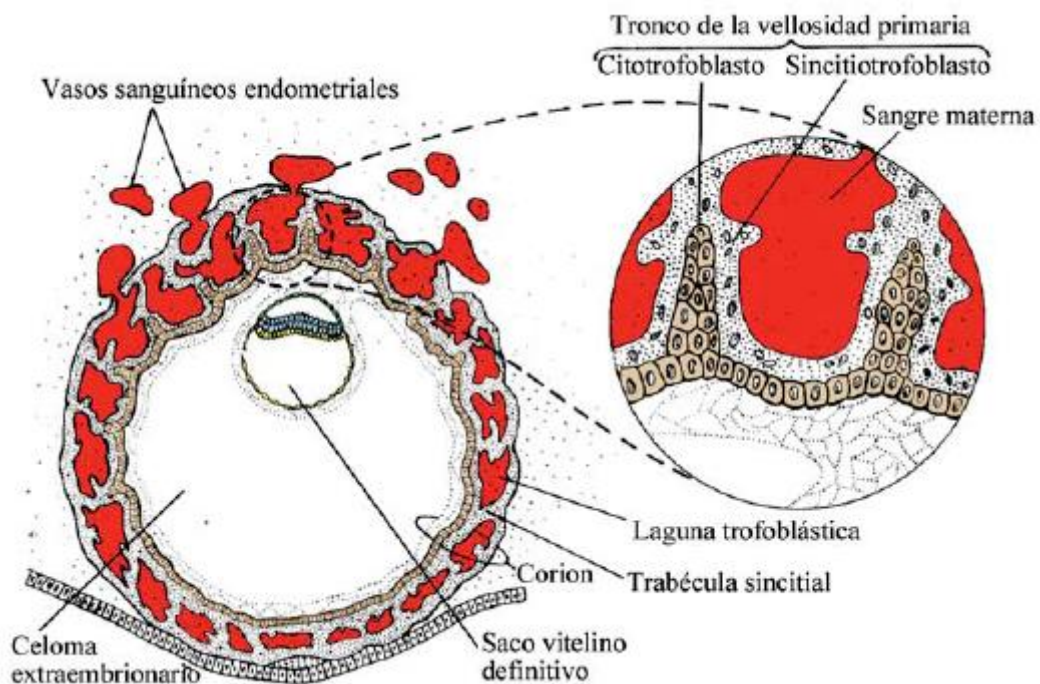


Figura 6: Formación de las lagunas trofoblásticas y vellosidades coriónicas primarias

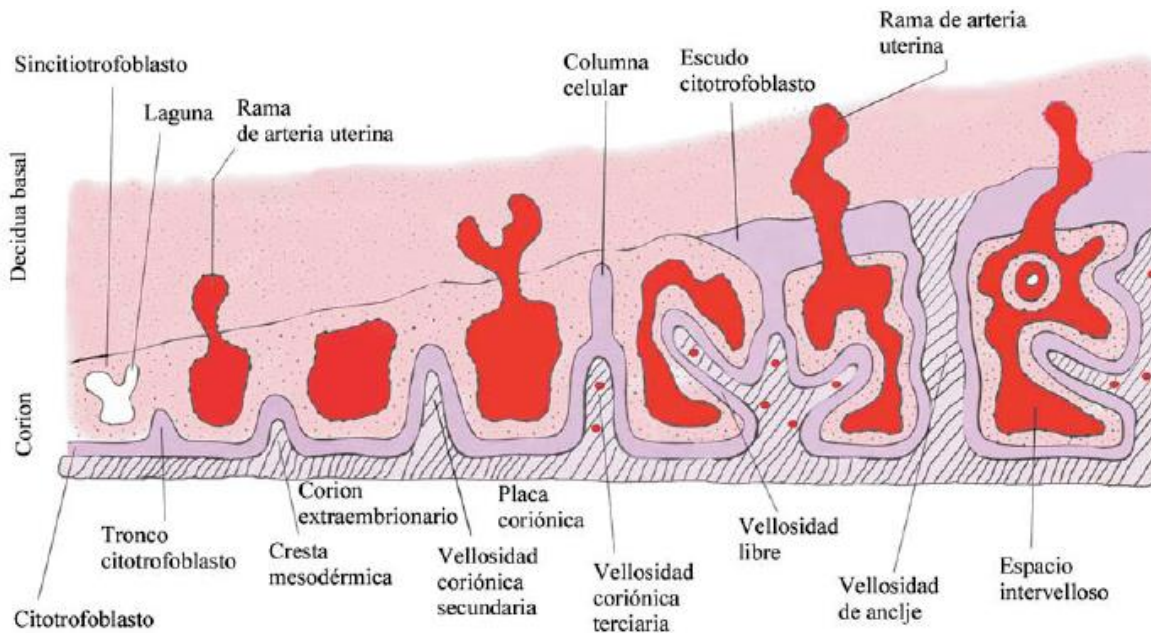


Figura 7: Formación de las vellosidades coriónicas secundarias y terciarias.

El endometrio es un tejido dinámico que sufre cambios cíclicos anatómicos, endocrinos, inmunológicos y bioquímicos. A medida que se desarrollan las vellosidades, el endometrio asociado a las mismas cambia de aspecto y adquiere ciertas características distintivas, pasando a llamarse decidua. La decidua juega un papel importante en la implantación y en el mantenimiento del embarazo. La decidualización depende de la acción de estrógenos y progesterona, así como de factores secretados por el blastocisto. Este proceso incluye cambios morfológicos, inmunológicos, vasculares, hormonales y bioquímicos <sup>45 46</sup>.

Durante el embarazo temprano, las vellosidades se distribuyen sobre toda la periferia de la membrana coriónica. Conforme el blastocisto con sus células del trofoblasto circundantes crece las vellosidades del polo embrionario siguen creciendo y dilatándose, lo cual da lugar al corion frondoso; mientras las del polo abembrionario o vegetativo degeneran y hacia el tercer mes esta porción del corion es lisa y se llama corion leve o calvo. Las diferencias entre los polos embrionario y abembrionario del corion se manifiesta asimismo en la estructura de la decidua. La decidua que cubre el corion frondoso, llamada decidua basal. La porción de la decidua sobre el polo



abembrionario se denomina decidua capsular. La única porción del corion que participa en los procesos de intercambio es el corion frondoso que, junto con la decidua basal, formarán la placenta.

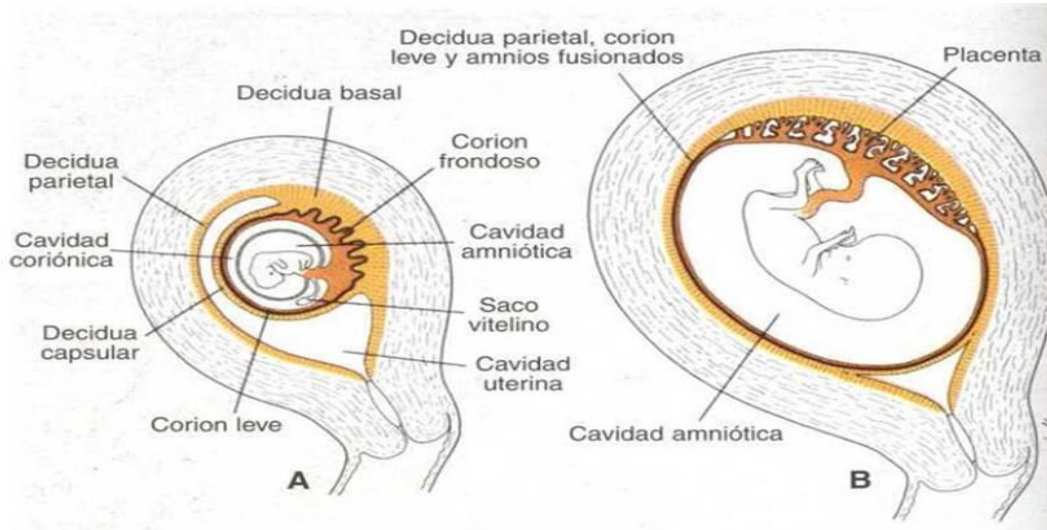


Figura 8: Muestra las relaciones de las membranas fetales con la pared del útero. A. Hacia el final del segundo mes. B: Final del tercer mes.

#### 1.4.2. Circulación placentaria:

El aparato circulatorio durante la etapa prenatal tiene varias diferencias con respecto al que existe después del nacimiento:

1. La oxigenación de la sangre se realiza en la placenta y no a nivel pulmonar.
2. La sangre venosa y arterial no están totalmente separadas una de la otra, ya que hay varios puntos en que se mezclan a través de comunicaciones entre ambos sistemas.
3. La concentración de oxígeno en la sangre circulante es menor en la circulación fetal que en la postnatal.

El proceso de oxigenación de la sangre fetal se va a realizar en la placenta, desde donde la sangre oxigenada va a ser transportada por la vena umbilical hacia el sistema circulatorio fetal. Este sistema estará completamente establecido hacia la 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semana de gestación, pero para su desarrollo son necesarios una serie de procesos previos. A finales de la cuarta semana se forma una compleja red vascular en la placenta, que facilita los intercambios materno-embrionarios de gases, nutrientes y productos metabólicos de desecho. Inicialmente los citotrofoblastos endovasculares

invaden y se enganchan a las arteriolas espirales, con lo que se consigue un bajo flujo sanguíneo al espacio intervilloso, por lo que la placenta temprana presenta una baja oxigenación.

Los cotiledones reciben sangre a través de las arterias espirales. La luz de la arteria espiral es reducida, lo cual produce un aumento de la presión sanguínea al entrar en el espacio intervilloso. Esta presión impulsa la sangre hacia la profundidad de los espacios intervillosos y baña las abundantes vellosidades pequeñas del árbol veloso con sangre oxigenada. Al disminuir la presión, la sangre fluye de retorno desde la lámina coriónica hacia la decidua, donde entra en las venas endometriales, entrando en la circulación materna. En la Figura 9 se muestra de forma esquemática el sistema circulatorio placentario.

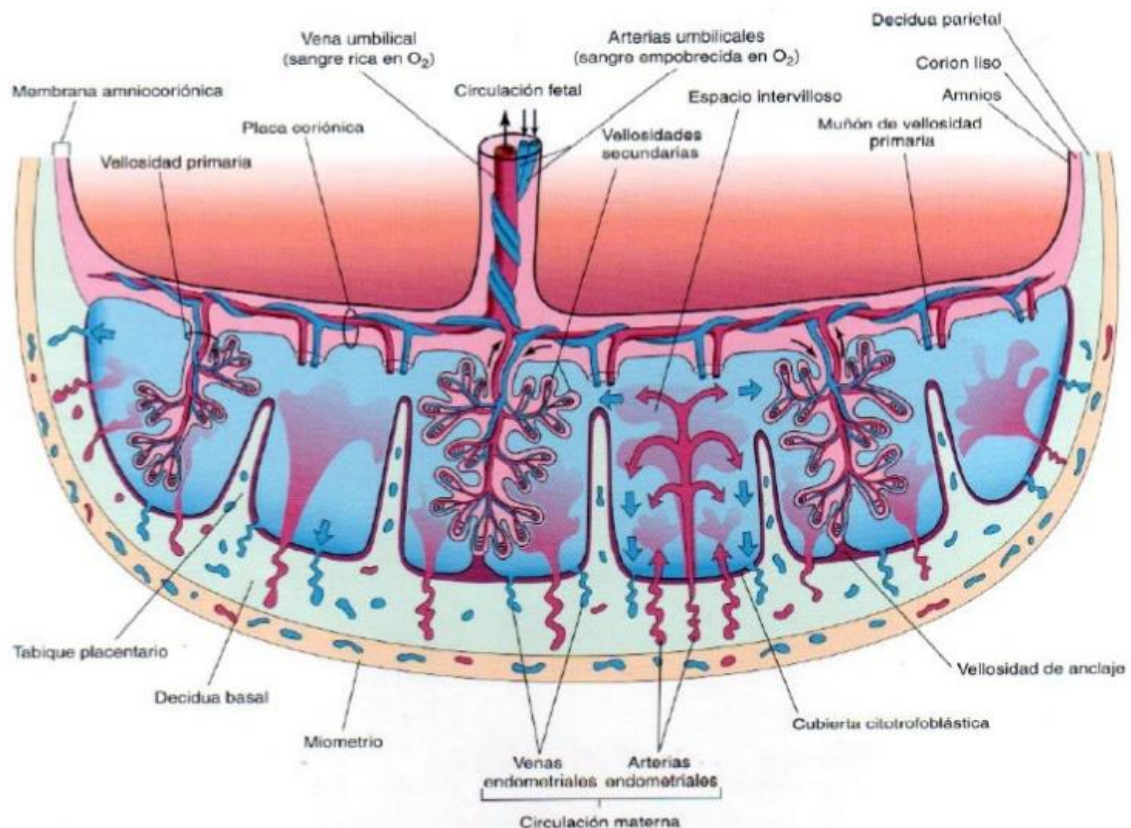


Figura 9: Esquema de la circulación placentaria.

## 1.5. COMPLICACIONES GESTACIONALES RELACIONADAS CON LA TROMBOSIS

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad fisiológico para preparar a la madre para el parto. Esta condición provoca un aumento de riesgo de complicaciones trombóticas y la aparición de complicaciones vasculares placentarias. Aunque estas complicaciones son heterogéneas en su patofisiología, parece que este estado protrombótico fisiológico puede favorecer estas complicaciones y la presencia de trombofilia hereditaria y adquirida se ha asociado con todas ellas. La prevención de estas complicaciones es un tema fundamental para mejorar la salud materna.

### 1.5.1. Trombosis gestacional

La trombosis es una condición médica común que se asocia con importante morbimortalidad. Mientras la trombosis venosa se asocia fundamentalmente a estados de hipercoagulabilidad, la trombosis arterial generalmente ocurre como complicación de la aterosclerosis. El embarazo, como modelo de estado de hipercoagulabilidad, aumenta fundamentalmente el riesgo de trombosis venosa.

Pero un único factor no puede explicar la patogénesis de estas alteraciones y la trombosis arterial o venosa son buenos ejemplos de enfermedad compleja, ya que contribuyen en el riesgo de llegar a desarrollar la enfermedad múltiples vías biológicas. La trombosis venosa se considera enfermedad multifactorial: múltiples interacciones entre factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Figura 10). Se trata de una enfermedad episódica. Modelos actuales muestran la hipótesis de que un evento clínico sólo ocurrirá cuando el “potencial trombótico”, que está en función de la edad, factores ambientales y genéticos y sus interacciones (aditivas o sinérgicas), sobrepasan un cierto límite <sup>47</sup>.

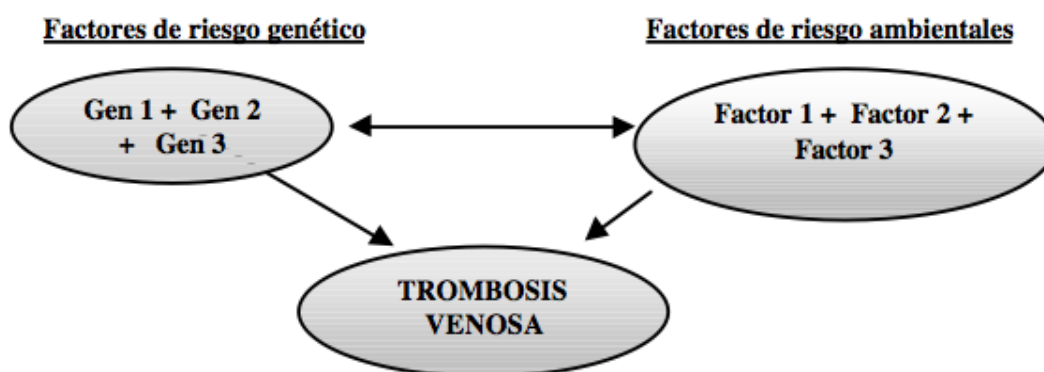


Figura 10: La trombosis venosa, como enfermedad compleja, puede ser debida a la interacción entre factores genéticos y ambientales.

Los factores adquiridos o ambientales están presentes en un 33% de las trombosis venosas <sup>48</sup>. El impacto de factores genéticos también es importante y se demuestra en que en algunas series más del 20% de pacientes con trombosis venosa tiene algún familiar de primer grado con ETEV <sup>49</sup>.

En 1884 Virchow propuso que la patogénesis de la trombosis venosa se basaba en la presencia de la triada éstasis, daño vascular e hipercoagulabilidad y que al menos una de esas tres anormalidades está presente en pacientes con trombosis. Investigaciones posteriores han demostrado que todos los factores de riesgo de ETEV reflejan una de estas tres situaciones y que la ETEV rara vez se desarrolla en su ausencia <sup>50</sup>.

La incidencia de la ETEV es de 70-113 casos/100.000 habitantes. La trombosis venosa es rara antes de los 16 años. Sin embargo, el riesgo aumenta exponencialmente con la edad (1.9 veces por década) y alcanza el 0.5% en pacientes mayores de 70 años <sup>51</sup>.

Aunque la gestación es un estado de hipercoagulabilidad fisiológico determinado para proteger a la mujer del sangrado en el parto, la hemorragia sigue siendo la principal causa de muerte en los países en desarrollo <sup>1</sup>. Sin embargo, en los países desarrollados, en los que la hemorragia puede prevenirse y tratarse con éxito, es la ETEV una de las primeras causas de mortalidad materna <sup>2</sup>.

Aunque en el embarazo el riesgo relativo de ETEV aumenta entre 4 y 6 veces y este incremento aún es mayor en el posparto (9-11 veces más) <sup>3, 52, 53, 54, 55</sup>, el riesgo absoluto es bajo y la incidencia de ETEV durante el embarazo o puerperio, dependiendo del país, varía de 0,49 a 1,72 por cada 1.000 embarazos <sup>5, 55, 56</sup>. Aunque algunos estudios apuntan a un mayor riesgo en el tercer trimestre <sup>53</sup>, el riesgo de trombosis está aumentado desde el primer trimestre, incluso antes de que los cambios anatómicos hayan tenido lugar <sup>57, 58, 59</sup>. El período de mayor riesgo es el puerperio. En las 6 semanas postparto existe un riesgo entre 20 y 80 veces mayor de presentar un evento trombotico, y de hasta 100 veces en la primera semana <sup>3, 53</sup>.

Aproximadamente el 20% de estos eventos son arteriales y el 80% venosos <sup>4</sup>. La ETEV causa 1.1 muertes por cada 100.000 partos, un 10% de todas las muertes maternas <sup>4</sup>. El 75-80% de los episodios son TVP y el 20-25% EP. La mitad de estos eventos ocurren durante la gestación y la otra mitad en el post-parto <sup>4, 59</sup>. Existe un predominio de la TVP proximal y en extremidad inferior izquierda <sup>57, 58, 59</sup>. Esta distribución se ha atribuido a un aumento del estasis venoso en la pierna izquierda en relación a la compresión de la vena íliaca izquierda por la arteria íliaca, junto con la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido.

El factor de riesgo más importante para desarrollar trombosis gestacional es haber presentado una trombosis previa. Entre el 15 y el 25% de los episodios de trombosis gestacional son recurrencias. El riesgo de recurrencia en el embarazo es más de tres veces superior al riesgo de recurrencia fuera del embarazo <sup>60</sup>. Junto con el antecedente de trombosis, el otro factor de riesgo más importante es la presencia de trombofilia adquirida o hereditaria <sup>61, 62</sup>.

La incidencia de trombosis arterial, fundamentalmente eventos isquémicos cerebrales, se ha estimado en 17.7 por 100.000 partos <sup>63</sup>. El ictus se asoció sobre todo a HTA gestacional y preeclampsia y al diagnóstico de SAF <sup>64, 65</sup>. Se ha visto también en mujeres sometidas a TRA, con antecedente de SHO <sup>66</sup>. La asociación con la trombofilia hereditaria no ha podido establecerse.

### 1.5.2. Complicaciones vasculares gestacionales

La arquitectura placentaria es única, ya que la sangre materna fluye en el espacio intervilloso, mientras que la sangre fetal se encuentra en los vasos intravellosos. El STB, que delimita las vellosidades placentarias, probablemente se encuentra involucrado en algunos mecanismos hemostáticos locales. Esta arquitectura puede presentar complicaciones hemostáticas, fundamentalmente, sangrado, pero también CVG, que podrían estar relacionadas con la trombofilia o la inflamación <sup>67, 68</sup>.

El adecuado equilibrio de la hemostasia placentaria es imprescindible para un óptimo desarrollo del embrión. Alteraciones en la invasión, desarrollo y función placentarias se han relacionado con diversas complicaciones del embarazo. Estas complicaciones son el aborto recurrente, la muerte fetal intraútero, las EHTIE, el RCIU/feto pequeño para la edad gestacional y el *abruptio placentae* o DPPNI. En conjunto complican el 15% de embarazos <sup>69</sup>. Son complicaciones heterogéneas pero íntimamente relacionadas en su fisiopatología, ya que se sugiere como mecanismo para su desarrollo una disminución en la invasión trofoblástica, una hipoperfusión uteroplacentaria e hipoxia e isquemia placentaria, causadas por una activación anómala de la coagulación a este nivel <sup>70</sup>.

El papel de la trombofilia en estas complicaciones ha sido motivo de estudio en los últimos años. Dado que la hipoperfusión y la trombosis placentaria forman parte de la patogénesis de estos procesos, la trombofilia podría ser un factor de riesgo tratable. Pero la interrelación entre mecanismos locales procoagulantes y anticoagulantes y su asociación con las CVG debe ser mejor aclarado <sup>68 71</sup>.

#### 1.5.2.1. Abortos de repetición

El aborto es la complicación más frecuente del embarazo. Complica el 15-20% de todos Las gestaciones <sup>72</sup>.

Existe controversia sobre la nomenclatura e incluso sobre cuál es la definición de embarazo (analítica, ecográfica...) <sup>73, 74</sup>. Tradicionalmente los obstretras han definido aborto espontáneo como la finalización involuntaria del embarazo antes de la semana

20 de gestación o con un peso fetal por debajo de 500 gramos <sup>75</sup>. Sin embargo, en el año 2011, a raíz de una editorial publicada en la revista *Obstetrics and Gynecology*, se propone un cambio de nomenclatura, ya que la anterior se considera arbitraria, antigua y poco útil clínicamente. Además, usándola, las pérdidas secundarias a anomalías genéticas y las muertes fetales asociadas al anormal desarrollo placentario se encuentran en una misma categoría <sup>76</sup>.

La Figura 11 y la Tabla 2 muestran la terminología actual para definir el espectro de las pérdidas gestacionales.

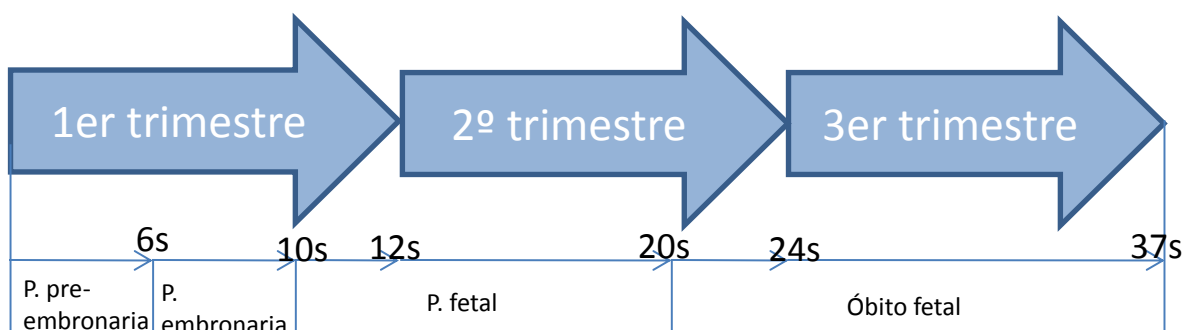


Figura 11: Espectro de las pérdidas gestacionales según el momento de la gestación en que se producen

Término	Definición
Embarazo de localización desconocida, incluyendo embarazo ectópico	Embarazo que no está en el útero, incluyendo embarazo ectópico demostrado, probable embarazo ectópico o embarazo de localización indeterminada.
Pérdida gestacional precoz	Cese espontáneo del embarazo antes de la semana 10: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Peri-implantacional: antes semana 5 de gestación</li> <li>– Preembionaria: entre la semana 5 y la 6</li> <li>– Embionaria: entre la semana 7 y la 9</li> </ul>
Pérdida fetal	Pérdida gestacional de $\geq 10$ semanas de gestación <ul style="list-style-type: none"> <li>– Precoz: 10-15 semanas de gestación</li> <li>– Tardía: A partir de la semana 16</li> </ul>
Óbito fetal	Pérdida a partir de la semana 20 de gestación
Terminación voluntaria del embarazo	Finalización del embarazo mediante inducción o evacuación quirúrgica del útero.
Muerte neonatal	Muerte de un neonato formado y vivo en el momento del nacimiento, en los primeros 28 días de vida.

Tabla 2: Definición de las pérdidas gestacionales propuesta por Silver et al <sup>76</sup>

Tradicionalmente, el aborto recurrente o “aborto habitual” se definía como la presencia de tres o más abortos espontáneos consecutivos. Actualmente algunos grupos han cambiado esta definición, por lo que no está consensuada internacionalmente. En 2001 el ACOG definía el aborto recurrente como “dos o más pérdidas consecutivas” <sup>77</sup> y en 2012 la ASRM emitió un documento en el que definía aborto recurrente como “una patología diferente a la infertilidad que se define como dos o más gestaciones consecutivas fallidas” <sup>78</sup>. Por último, los expertos del RCOG en su *Green Top Guidelines* siguen definiendo aborto recurrente como “la pérdida de tres o más gestaciones consecutivas” <sup>79</sup>.

Si consideramos tres abortos en la definición de abortos de repetición, se estima una frecuencia de en torno al 1-2% de las gestantes <sup>80, 81</sup>. Sin embargo, si lo definimos de forma menos estricta, como dos abortos consecutivos, entonces, esta complicación afecta a 2-5% de mujeres <sup>72, 82</sup>. La historia obstétrica es un factor predictor del resultado de futuros embarazos. El riesgo de nuevos abortos aumenta después de cada pérdida sucesiva, alcanzando el 45% tras 3 abortos <sup>83 84</sup>. Otro factor de riesgo muy importante es la edad materna. Como se refleja en la Tabla 3, el riesgo de aborto aumenta exponencialmente a partir de los 35 años, ocurriendo en 9% en mujeres de 20-25 años y en 75% de mujeres con 45 o más <sup>84, 85</sup>. Este aumento de riesgo con la edad se asocia a un aumento de la frecuencia de ovocitos aneuploides <sup>86</sup>. La edad materna y el número de abortos previos son, por tanto, dos factores independientes predictores de un futuro aborto.

Edad (años)	Tasa de abortos
20-24	9%
25-29	11%
30-34	15%
35-39	25%
40-44	51%
≥45	75%

Tabla 3: Tasa de aborto estratificadas por la edad materna en el momento de la concepción<sup>87</sup>



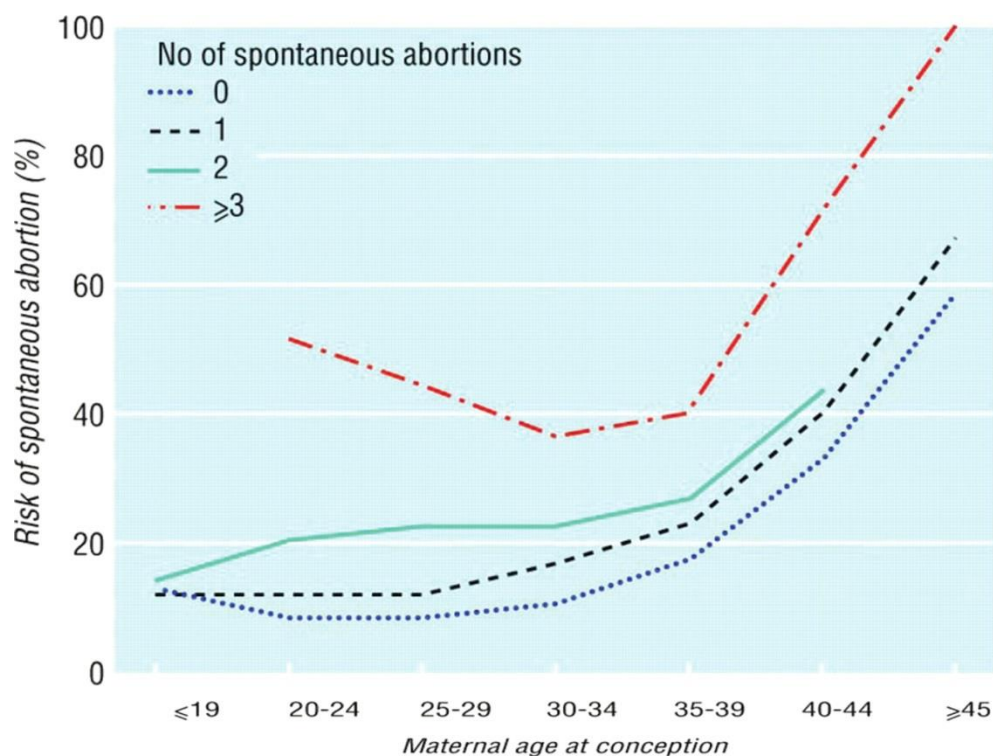


Figura 12: Número de abortos espontáneos, según la edad de concepción y el número de abortos previos<sup>84</sup>

No existe un número específico de abortos espontáneos ni unos criterios sólidos que justifiquen la evaluación de los abortos recurrentes o que definan cuál debe ser el alcance de la investigación. Las decisiones deben tomarse de forma individualizada y teniendo en cuenta la edad de la mujer, el momento en que se produjeron los abortos anteriores y las circunstancias que los rodearon, determinados elementos de los antecedentes médicos tanto personales como familiares y el grado de ansiedad de la pareja. En general, se acepta realizar investigación clínica y tratamiento adecuado en parejas con dos abortos espontáneos consecutivos, preferiblemente documentados por ecografía o examen histopatológico.

La inmensa mayoría de los abortos espontáneos se deben a anomalías cromosómicas que aparecen en el óvulo, en el espermatozoide o durante las primeras fases del desarrollo embrionario y son acontecimientos aleatorios. En cuanto al aborto recurrente, de todos los factores propuestos, las únicas causas indiscutibles de aborto recurrente son las genéticas (translocación cromosómica equilibrada en cualquiera de los miembros de la pareja o elevada frecuencia de ovocitos aneuploides relacionada con la edad materna), las anatómicas (anomalías uterinas) y las autoinmunitarias

(SAF, enfermedades autoinmunes). En la Tabla 4 se muestran las causas de aborto recurrente clasificadas según el grado de evidencia. Pero, incluso después de una evaluación exhaustiva, el aborto recurrente sigue siendo idiopático en más de la mitad de las parejas afectadas <sup>87 88</sup>. Probablemente muchos de estos casos, sobre todo en mujeres de más de 35 años, se deban a la presencia de embriones aneuploides, principalmente en las 10 primeras semanas de gestación (suponen más del 60% en algunas series <sup>89</sup>). Aun así, realizar un cariotipo a todos los productos de la concepción en parejas con abortos de repetición no parece razonable <sup>90</sup>.

Causas demostradas (Nivel I)	Causas probables no demostradas (Nivel II)	Causas no demostradas (Nivel III)	Causas en investigación
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genéticas (paternas, embrionarias)</li> <li>- SAF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones anatómicas uterinas</li> <li>- Trombofilia no SAF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocrinas: SOP, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, insuficiencia cuerpo lúteo</li> <li>- Autoinmunes no SAF</li> <li>- Infecciosas</li> <li>- Factor masculino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endometriales</li> <li>- Psicosociales</li> <li>- Aloinmunes</li> </ul>

Tabla 4: Causas de pérdidas gestacionales recurrentes, según el nivel de evidencia <sup>91</sup>

El SAF es la causa de aborto recurrente tratable más importante. Se asocia a abortos de repetición y a otras complicaciones obstétricas. En el punto 1.4.1 se definen los criterios de SAF obstétrico. Se diagnostica en el 5-15% de mujeres con pérdidas recurrentes <sup>92, 93</sup>. A todas las mujeres con abortos recurrentes de primer trimestre se les debería solicitar ACL y AAF antes del próximo embarazo <sup>82</sup>. Sin embargo, la asociación con otro tipo de trombofilia tiene un nivel de evidencia menor. El interés por la asociación entre trombofilia y abortos de repetición surgió una vez que se comprobó que el síndrome antifosfolípido, que se considera una trombofilia adquirida, es una causa significativa y tratable de aborto recurrente. El concepto fisiopatológico sería que la hipercoagulabilidad propia del embarazo exagera una predisposición inherente a la trombosis, y provoca una disminución del flujo

sanguíneo útero-placentario, trombosis placentaria y aborto. Los resultados de investigaciones recientes respaldan esta hipótesis. La asociación entre trombofilia y pérdida gestacional varía según el tipo (embrionaria o fetal) y el tipo de trombofilia. La asociación es más estrecha en los abortos durante el segundo y el tercer trimestre. Este hecho no resulta sorprendente si se tiene en cuenta que el flujo sanguíneo intervillósario no alcanza un grado de desarrollo importante hasta las 8-10 semanas de gestación <sup>94</sup>. Algunos estudios han encontrado asociación entre la trombofilia hereditaria y los abortos tempranos de repetición, aunque la evidencia es débil <sup>92, 93</sup>.

### 1.5.2.2. Pérdidas fetales

Como ya se ha expresado en el anterior punto, la terminología para definir la pérdida fetal es complicada y confusa. Según Silver *et al*, que en su artículo en *Obstetrics and Gynecology* trataron de “poner orden” a la terminología existente, se define pérdida fetal como las pérdidas después del comienzo de la semana 10 de gestación o después de que el feto alcance una longitud cráneo-caudal de más de 30mm <sup>76</sup>. En la Tabla 2 se muestra la definición de las pérdidas gestacionales.

Hay varios motivos para determinar el periodo fetal a partir de la semana 10 y diferenciar pérdidas embrionarias y fetales:

- Los órganos principales ya están formados.
- En embriones que sobreviven a la semana 8, la incidencia de malformaciones es mucho menor que en las pérdidas previas a la semana 9 de gestación.
- Hay cambios sustanciales en la circulación feto-materna a partir de la semana 10. Antes de ese momento el flujo materno hacia los espacios intervillosos es bajo y el ambiente relativamente hipóxico <sup>94</sup>. A partir de este momento, la regresión del trofoblasto permite el inicio de un auténtico flujo intervillósario. Por tanto, en la fisiopatología de las pérdidas gestacionales y otras patologías a partir de la semana 10 será importante cualquier defecto en la circulación materno-fetal.
- A partir de la semana 10 existe ya latido cardíaco.

La proporción de embarazos que finalizan en pérdidas fetales es difícil de

determinar. Dado que la definición de pérdida fetal no ha sido homogénea, los estudios son heterogéneos en cuanto al momento de la gestación que se marca como punto a partir del cual definir la pérdida fetal, lo cual dificulta la extracción de conclusiones <sup>92</sup>. La incidencia de pérdidas gestacionales disminuye conforme avanza la gestación <sup>93</sup> Y, aunque queda claro que las pérdidas fetales son mucho menos comunes que las embrionarias, hay pocos datos sobre su incidencia. Es difícil encontrar en la literatura datos sobre la proporción de pérdidas gestacionales a partir de la semana 10 de gestación. Según algunos estudios la incidencia es de menos del 2% de todas las gestaciones <sup>95, 96</sup>.

Las causas de pérdidas fetales difieren respecto a las pre-embrionarias y embrionarias. Así como en estas dos últimas la principal causa es genética, a partir de la semana 10 de gestación, las anomalías genéticas son esporádicas <sup>97, 98, 99</sup> y en su fisiopatología están implicadas condiciones que pueden afectar negativamente a la función placentaria, como el síndrome antifosfolípido y la trombofilia hereditaria <sup>14, 100, 101, 102, 103</sup>.

### 1.5.2.3. Enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo (Tabla 5) son una causa importante de morbilidad severa, invalidez y muerte materna y perinatal en todo el mundo. Estos trastornos complican el 10% de las gestaciones <sup>104, 105</sup>. Dentro de este grupo de trastornos la preclampsia y la eclampsia son los más graves. La mayoría de muertes secundarias podría evitarse con un tratamiento apropiado iniciado precozmente. La optimización de estas complicaciones es uno de los objetivos de desarrollo del Milenio de la OMS <sup>1</sup>.

La preclampsia es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad materna y de muerte neonatal en países desarrollados <sup>106</sup>. Su patogénesis no está del todo clara. Se relaciona con alteraciones en la placentación al inicio del embarazo, seguidas de inflamación generalizada y daño endotelial progresivo con activación de la hemostasia que resulta en el depósito de microvascular de fibrina. Probablemente una alteración de la circulación materno-fetal puede llevar a una disfunción

placentaria, que es la base de estas complicaciones, aunque no explica del todo su patogénesis <sup>94</sup>. Aunque estas alteraciones fisiopatológicas aparecen desde etapas muy precoces de la gestación, la clínica suele aparecer a partir de la segunda parte del embarazo. Su diagnóstico requiere presencia de HTA (TAD > 90 mmHg de forma persistente) junto con proteinuria (> 0,3 g/24h).

TRASTORNO	DEFINICIÓN
HTA crónica	HTA preexistente o que aparece antes de la semana 20 de gestación
Asociada a otras comorbilidades.	DM tipo 1 o 2 o enfermedad renal.
Asociada a preclampsia (preclampsia sobreimpuesta)	Desarrollo de una o varias de las siguientes condiciones en la semana 20 o posterior: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HTA resistente</li> <li>– Empeoramiento o aparición de proteinuria</li> <li>– Daño orgánico</li> <li>– Complicaciones severas</li> </ul>
HTA gestacional	HTA preexistente o que aparece antes de la semana 20 de gestación.
Asociada a otras comorbilidades.	DM tipo 1 o 2 o enfermedad renal.
Asociada a preclampsia (preclampsia sobreimpuesta)	Desarrollo de una o varias de las siguientes condiciones en la semana 20 o posterior: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HTA resistente</li> <li>– Empeoramiento o aparición de proteinuria</li> <li>– Daño orgánico</li> <li>– Complicaciones severas</li> </ul>
Preeclampsia	
	HTA gestacional con una de las siguientes alteraciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Proteinuria</li> <li>– Daño orgánico</li> <li>– Complicaciones severas</li> </ul>
Otros tipos de HTA	
HTA transitoria	Debida a estímulos pasajeros
HTA de bata blanca	TA elevada en la consulta y normal fuera
HTA enmascarada	TA normal en la consulta y elevada fuera

Tabla 5: Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Clasificamos la preeclampsia como leve o grave. Se considera grave si alguna de las circunstancias reflejadas en la Tabla 6, que traducen disfunción orgánica materna, están presentes <sup>106</sup>.

Órgano/sistema afecto	Condiciones adversas	Complicaciones graves
SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea</li> <li>- Síntomas visuales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eclampsia</li> <li>- Leucoencefalopatía posterior reversible</li> <li>- Ceguera cortical o trombosis retiniana</li> <li>- Ictus, AIT, déficit neurológico reversible</li> </ul>
Cardio-respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor torácico/disnea</li> <li>- SatO<sub>2</sub> &lt; 97%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA severa incontrolada</li> <li>- Sat O<sub>2</sub> &lt; 90%, IOT, edema agudo de pulmón</li> <li>- Soporte inotrópico positivo</li> <li>- Isquemia o infarto miocárdico</li> </ul>
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis</li> <li>- TP o APTT elevados</li> <li>- Trombopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 50 x10E9/l plaquetas</li> <li>- Necesidad de transfusión</li> </ul>
Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina sérica elevada</li> <li>- Ácido urico elevado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracaso renal agudo (Cr &gt; 1.5 g/dl sin insuficiencia o daño renal previo)</li> <li>- Diálisis</li> </ul>
Hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas o vómitos</li> <li>- Dolor epigástrico o hipocondrio derecho</li> <li>- AST, ALT, LDH o bilirrubina elevadas</li> <li>- Albúmina plasmática baja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción hepática (TP &gt; 2 en ausencia de CID o AVK)</li> <li>- Hematoma o ruptura hepática</li> </ul>
Feto-placentario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuencia cardíaca fetal alterada</li> <li>- RCIU</li> <li>- Oligohidramnios</li> <li>- Flujo diastólico por Doppler ausente o invertido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abruption con evidencia de compromiso materno o fetal</li> <li>- Onda A del ductos venoso invertida</li> <li>- Muerte fetal</li> </ul>

Tabla 6: Condiciones adversas o complicaciones graves de la preeclampsia

Los casos de muerte materna ocurren fundamentalmente en los casos severos, pero el paso de leve a grave puede ser muy rápido, incluso fulminante. El único tratamiento demostrado de la preeclampsia es la finalización del embarazo. El retraso en esta actuación puede provocar aparición de daño tisular y progresión a eclampsia o síndrome HELLP.

La eclampsia se caracteriza por la aparición de convulsiones generalizadas no atribuibles a otras causas. Aparece en el 5-8% de las mujeres con preeclampsia <sup>105</sup>. El síndrome HELLP (las siglas en inglés de hemólisis, enzimas hepáticos elevados y trombopenia) ocurre en el 10-20% de mujeres con preeclampsia severa <sup>105</sup>. Se asocia con un gran daño endotelial.

Características de la historia familiar y personal y del embarazo actual pueden ser predictores del desarrollo de preeclampsia. En la Figura 16 se muestran los factores de riesgo estudiados y su riesgo relativo. Según diversos estudios, los factores de riesgo más importantes son haber presentado preeclampsia previa y el SAF <sup>107</sup>.

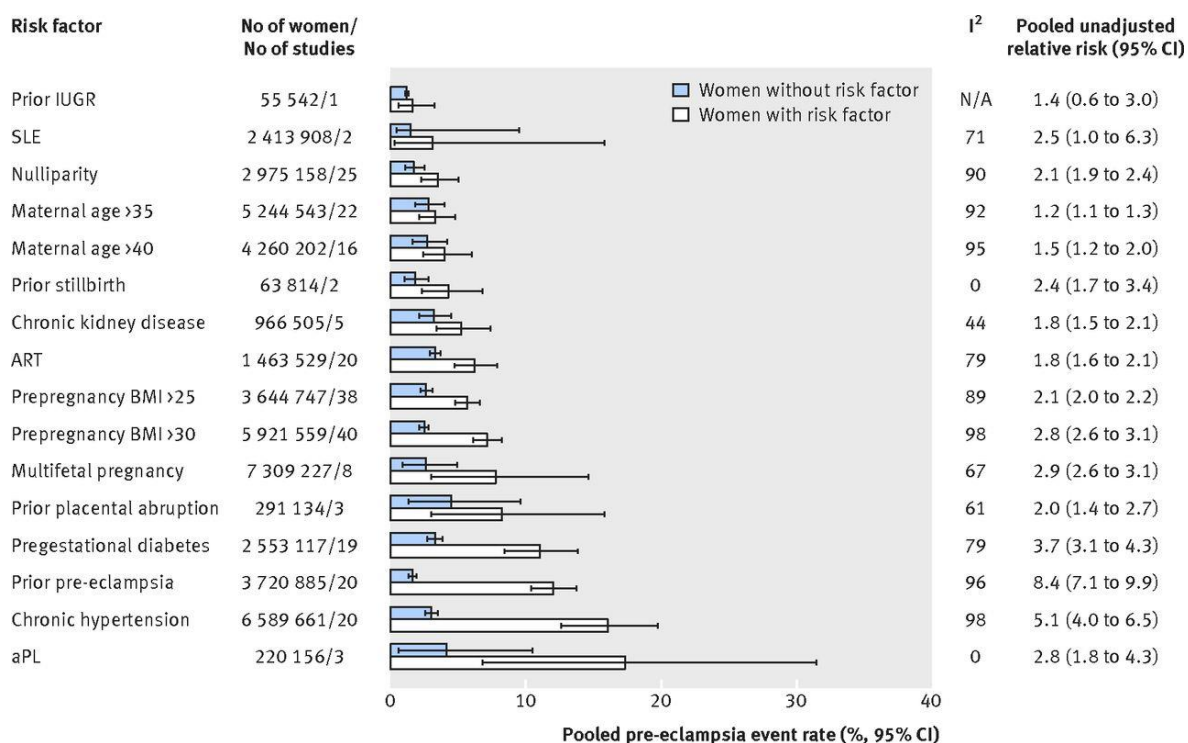


Figura 13: Riesgo de preeclampsia en mujeres con y sin factores de riesgo individuales determinados en la semana 16 de gestación <sup>107</sup>

Dado que en la patogénesis de estas complicaciones parece estar implicado el daño endotelial y la activación de la hemostasia a nivel placentario, se ha empleado el AAS como profilaxis de las mismas, con modesto, aunque claro, beneficio <sup>108, 109, 110, 111</sup>. En mujeres con elevado riesgo de preeclampsia diferentes guías clínicas recomiendan la administración de AAS a dosis bajas antes de la semana 20 de gestación <sup>112, 113</sup>.

#### 1.5.2.4. Retraso del crecimiento intrauterino y feto pequeño para la edad gestacional

Los términos PEG y RCIU se han utilizado en muchos casos como sinónimos, sin serlo. PEG se refiere a un feto con un peso o circunferencia abdominal por debajo del percentil 10, sin necesidad de presentar patología placentaria de base. En ausencia de procesos patológicos, el potencial genético y la nutrición son los mayores reguladores de la expresión fenotípica del crecimiento, por lo que el ajuste de este percentil a las características maternas (peso y altura maternas, paridad, grupo étnico, sexo...) puede ser de utilidad para identificar aquellos fetos con mayor riesgo de morbimortalidad. El RCIU no es sinónimo de PEG, pero es más frecuente en éstos. Implica una restricción patológica del potencial de crecimiento, que provoca compromiso fetal (Doppler patológico y líquido amniótico reducido) <sup>114</sup>. El RCIU es uno de los principales factores asociados a la morbimortalidad neonatal.

En la patogénesis de estas alteraciones existen diferentes factores implicados <sup>115</sup>:

- Antecedente de RCIU en gestación previa.
- Patología materna: Nefropatía (sobre todo asociada a HTA), SAF, HTA crónica, cardiopatía.
- Otros factores maternos: edad avanzada, tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, desnutrición, ciertos grupos étnicos.

El factor más importante es la presencia de una disfunción placentaria, con un insuficiente flujo sanguíneo materno, provocado por obliteraciones vasculares o microtrombosis <sup>116, 117</sup>. Por este motivo, al igual que en la preeclampsia, la AAS a dosis bajas podría tener un papel en la profilaxis en población de alto riesgo <sup>110</sup>.



### 1.5.2.5. Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta

El DPPNI o *abruptio placentae* se define como la separación prematura de la placenta normalmente inserta, a partir de la semana 20 y antes de la expulsión de feto. Complica el 0.5-1% de las gestaciones y puede provocar la muerte fetal, sobre todo en los casos en que el desprendimiento afecta a más del 50% de la placenta. Clínicamente se presenta como la combinación de sangrado vaginal, contracciones uterinas y dolor.

La etiología es desconocida, pero ocurre más frecuentemente en fumadoras, mujeres que consumen alcohol o cocaína, embarazos complicados con HTA o RCIU, edad materna avanzada, fetos masculinos y en mujeres con antecedentes de DPPNI previa <sup>118</sup>. Recientemente, se ha reportado un aumento de prevalencia de esta complicación en mujeres con trombofilia o antecedentes de ETEV <sup>119</sup>.

## 1.6. TROMBOFILIA COMO FACTOR DE RIESGO DE TROMBOSIS GESTACIONAL Y COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES

Se define trombofilia como la tendencia a desarrollar trombos en las venas o en las arterias. La trombofilia puede ser hereditaria o adquirida y es relativamente frecuente. Afecta a uno de cada 6 individuos de la población general. El concepto de trombofilia se utiliza más frecuentemente en el contexto de la enfermedad tromboembólica venosa, para describir la susceptibilidad genética a padecer dichas complicaciones. En estos pacientes la aparición del accidente trombótico sucede ya en la juventud, suele haber historia trombótica familiar, con trombosis recurrentes, en localizaciones inusuales o presentan una severidad desproporcionada al estímulo causal <sup>120, 121</sup>. La presencia de un factor hereditario predispone hacia la clínica trombótica, sin embargo, para llegar a desarrollar la enfermedad, en ocasiones se requiere la interacción con otros factores genéticos o ambientales <sup>47</sup>.

### 1.6.1. Trombofilia hereditaria

Actualmente conocemos seis o siete factores genéticos causantes de trombosis venosa. Todos ellos juntos pueden explicar sólo una parte de la asociación en familias con esta patología. Clásicamente se ha estudiado la asociación de fenotipos hemostáticos y riesgo de trombosis para después buscar polimorfismos genéticos asociados a esos fenotipos de riesgo.

La asociación familiar de la ETEV fue descrita ya en 1905 por Briggs. En 1965 Egerberg describió una familia con trombofilia asociada a una deficiencia de AT ya que demostró la cosegregación entre una deficiencia congénita de AT y la tendencia trombótica familiar <sup>122</sup>. Esta asociación parecía demostrar la hipótesis defendida por Astrup en 1958 de la existencia de un balance trombohemorrágico, donde postulaba la existencia de un equilibrio finamente regulado entre la formación del trombo y su disolución y por tanto cambios en estas condiciones podrían decantar el equilibrio hacia la formación de un trombo o hacia el sangrado <sup>123</sup>. Desde entonces, han sido estudiadas muchas deficiencias de factores de la coagulación y del sistema fibrinolítico para determinar su posible papel en la trombofilia hereditaria. Pero no fue hasta 1993, año en que Dahlbäck descubrió la resistencia a la PCa, en que quedó claro que los factores genéticos son factores de riesgo de ETEV <sup>124</sup>. Aunque múltiples genes se han asociado a la ETEV familiar y estudios de asociación genética han encontrado nuevos polimorfismos, algunos de ellos no se han asociado con un aumento de riesgo de trombosis y se estima que mucha de la heredabilidad de la ETEV permanece sin ser descubierta. En la Figura 14 se muestra la evolución de la determinación de defectos genéticos en familias con trombofilia.

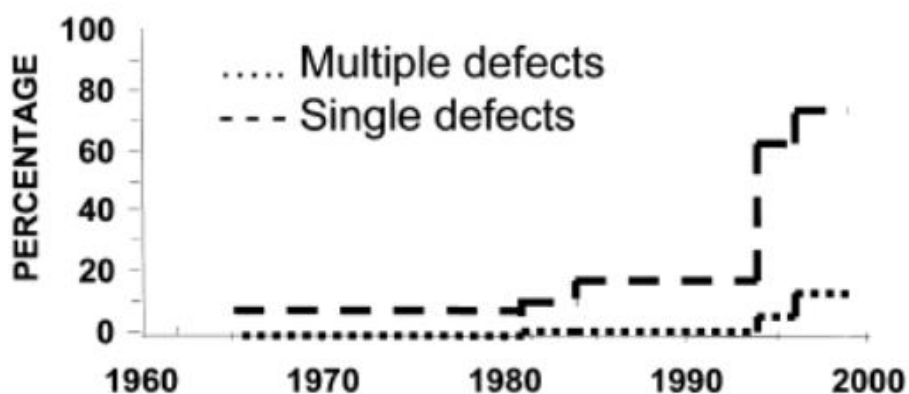


Figura 14: Evolución de la determinación de defectos de trombofilia <sup>48</sup>

En la Tabla 7 se muestran los principales mecanismos de trombofilia estudiados, algunos con poca o nula evidencia de asociación con trombosis. Factores genéticos conocidos son los déficits de los anticoagulantes naturales: AT, PC o PS; RPCA, asociada al polimorfismo *F5* rs6025, una mutación en el gen del factor V conocida como Factor V Leiden (FVL) y el polimorfismo *F2* rs1799963, conocida como mutación del gen de la protrombina PT20210A. Más recientemente, otros fenotipos complejos se han asociado a riesgo aumentado de trombosis venosa: homocisteína elevada, grupo sanguíneo no-O y niveles altos de FVIII. La asociación entre la elevación de los niveles de FXI, FIX y del TAFI y la aparición de trombosis es más débil. Asimismo, el polimorfismo del *F12* C46T, se ha asociado en algunos estudios a trombosis gestacional y CVG,

Evidencia consolidada	Evidencia débil	Falta de evidencia
Mecanismos de pérdida de función: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficit de AT</li> <li>– Déficit de PS</li> <li>– Déficit de PC</li> </ul> Mecanismos de ganancia de función: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Factor V Leiden</li> <li>– PT20210A</li> <li>– Grupo no-O</li> <li>– Niveles elevados de FVIII</li> <li>– Disfibrinogenemia</li> <li>– Hiperhomocisteinemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Niveles elevados de TAFI</li> <li>– Elevación de fibrinógeno, FIX, FXI</li> <li>– Polimorfismos en gen EPCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficit de plasminógeno</li> <li>– Niveles de PAI-1 elevados</li> <li>– FXIII leu34val</li> <li>– Lipoproteína a</li> <li>– Niveles bajos de TFPI</li> <li>– Elevación de FV, FVII, FX</li> <li>– Polimorfismos en gen de TM</li> <li>– Polimorfismos ACE</li> <li>– Polimorfismos en gen de PZ y PZI</li> <li>– Polimorfismos en ADAMTS 13</li> </ul>

Tabla 7: Mecanismos de trombofilia estudiados y su asociación con la trombosis

A continuación se muestran las prevalencias de trombofilia hereditaria en pacientes con y sin trombosis.

	Población general	Pacientes con ETEV	Pacientes seleccionados con ETEV*
Déficit AT	0.02-0.17	1.1	0.5-4.9
Déficit PC	0.14-0.8	3.2	1.4-18
Déficit PS	1.3	2.2	1.4-7.5
FVL	3,0-6,0	21	10-65
PT20210A	1,7-3,0	6.2	18

Tabla 8: Prevalencia (%) de los principales factores genéticos de trombofilia en pacientes con y sin trombosis venosa. \* Pacientes menores de 45 años con trombosis única o recurrente<sup>135</sup>

### 1.6.2. Trombofilia adquirida. Síndrome antifosfolípido

La trombofilia adquirida es un estado de hipercoagulabilidad secundario a diferentes etiologías. En particular, durante el embarazo los riesgos se multiplican por las condiciones fisiológicas. La principal causa de trombofilia adquirida es el SAF.

El SAF es un estado de trombofilia autoinmune definido por una serie de manifestaciones clínicas y de laboratorio. Se describió por primera vez en los años 80, cuando se desarrollaron los tests para los ACL y un nuevo “síndrome con trombosis, abortos y enfermedad neurológica” <sup>125</sup> fue denominado “síndrome anticardiolipina” <sup>126</sup>, que posteriormente fue ya referido con su denominación actual de SAF <sup>127</sup>.

En 2005 se revisaron los criterios diagnósticos de SAF establecidos en Sapiro <sup>128</sup>. Los actuales criterios diagnósticos, conocidos como los criterios de Sidney <sup>9</sup> se muestran en la Tabla 9. Incluyen criterios clínicos y de laboratorio.

CRITERIOS CLÍNICOS	TROMBOSIS: Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso.
	COMPLICACIONES GESTACIONALES SECUNDARIAS A INSUFICIENCIA PLACENTARIA (SAF OBSTÉTRICO): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tres o más pérdidas gestacionales espontáneas antes de la semana 10 de gestación.</li> <li>– Una o más pérdidas fetales después de la semana 10 de gestación.</li> <li>– Óbito fetal.</li> <li>– Episodio de preeclampsia, parto pretérmino, DPPNI, RCIU u oligohidramnios, sin causas que lo justifiquen.</li> </ul>
CRITERIOS DE LABORATORIO	Títulos intermedios o altos de anticuerpos ACL o anti-B2GPI IgG o IgM medidos por ELISA, presentes en dos ocasiones o más, separadas por al menos 12 semanas.
	AL en plasma detectado según las guías del ISTH ( ) en dos ocasiones o más, separadas por al menos 12 semanas.

Tabla 9: Criterios diagnósticos de SAF <sup>9</sup>

El SAF puede presentarse solo (SAF primario) o como manifestación de una patología autoinmune de base (SAF secundario).

Para definir SAF debe haber al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. Sin embargo, el síndrome no se explica por completo con estos criterios y existen pacientes que exhiben otras manifestaciones clínicas (Tabla 10), que se definen como “manifestaciones clínicas no encuadradas en los criterios de SAF”<sup>128</sup>.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	Migrañas, corea, Sdr. Guillain-Barré, amnesia global, demencia, neuropatía periférica diabética, hipotensión ortostática.
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES	Enfermedad coronaria, Aterosclerosis prematura, Infarto miocárdico aterosclerótico, enfermedad vascular periférica, valvulopatías
MANIFESTACIONES PULMONARES	Hipertensión pulmonar no atribuible a oclusión trombótica, daño alveolar difuso
MANIFESTACIONES DIGESTIVAS	Cirrosis biliar primaria
MANIFESTACIONES RENALES	Nefropatía del SAF, estenosis de arteria renal, glomerulonefritis por cambios mínimos o segmentaria y focal, nefropatía membranosa, nefropatía mesangial por C3, glomerulonefritis crescéntica paucimune.
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	Livedo reticularis, úlceras y necrosis cutánea, vasculitis necrotizante y livedoide, tromboflebitis, máculas eritematosas, púrpura, equimosis, nódulos dolorosos, hemorragias subungueales, anetoderma, lupus eritematosos cutáneo, linfoma T cutáneo.
OTRAS MANIFESTACIONES ORGÁNICAS	Osteonecrosis sin evidencia histológica de oclusión microvascular o vasculitis, pérdida de audición neurosensorial aguda.
OTRAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN	Trombopenia, PTI, hipotrombinemia, deficiencia de proteína S, RPCa adquirida, inhibidores adquiridos de factores de la coagulación, EVW adquirida.

Tabla 10: Manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios diagnósticos<sup>136</sup>

Pocos pacientes desarrollan la forma catastrófica del SAF, con oclusiones vasculares diseminadas y elevada mortalidad. El SAF catastrófico se define como isquemia o infarto multiorgánico, generalmente junto con trombosis microvascular. Se sospecha que en la mitad de pacientes existe una causa desencadenante, como una cirugía o

infección y la evolución es tórpida, con elevada morbimortalidad <sup>129</sup>. Esta forma de presentación es relativamente frecuente durante el embarazo y suele complicarse con pérdida gestacional, RCIU y prematuridad <sup>130</sup>.

Los mecanismos implicados en la patogénesis del SAF parecen estar relacionados con la afinidad de los AAF con la  $\beta$ 2GPI, fomándose inmunocomplejos con elevada afinidad por los fosfolípidos. Los mecanismos a través de los cuales se cree que actúan son<sup>130, 131</sup>:

- Inhibición de los mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos endógenos.
- Activación plaquetar, con aumento de expresión de GPIIb/IIIa y síntesis de TXA<sub>2</sub>.
- Daño y activación de las células endoteliales, con expresión de moléculas de adhesión y aumento de producción de FT.
- Activación de los monocitos y aumento de su expresión de FT.
- Activación del complemento.
- Interferencia con la anexina A5, un anticoagulante natural que se une a la fosfatidilserina expuesta durante la formación del STB, lo cual favorece un efecto más directo sobre las estructuras placentarias, promoviendo trombosis placentaria y pérdida gestacional.

### **1.6.3. Trombofilia y trombosis gestacional**

Además de los cambios fisiológicos que hacen que el embarazo sea un estado de hipercoagulabilidad, la trombofilia hereditaria y la adquirida aumentan la predisposición a la trombosis venosa durante el embarazo <sup>132</sup>. No todas las mujeres con trombofilia desarrollarán ETEV, ya que deben existir factores de riesgo adicionales ambientales o hereditarios para su desarrollo.

La trombofilia hereditaria está detrás del 50% de las trombosis venosas gestacionales <sup>133</sup>. Las más frecuentes son las mutaciones del FVL y PT20210A, ya que éstas afectan al 2-6% de la población general <sup>134, 135</sup>. El riesgo de ETEV asociada a embarazo para cada defecto se muestra en la Tabla 11. El déficit de AT y las mutaciones del FVL y

PT20210A en homocigosis, son los defectos más trombogénicos. En ausencia de trombopprofilaxis el riesgo de trombosis en gestantes con déficit de AT se estima en torno al 50%<sup>136, 137</sup>. Por el contrario, la presencia de la mutación del gen de MTHFR no se asocia a un aumento de riesgo.

DEFECTO	OR TROMBOSIS GESTACIONAL (IC)
Déficit AT	4.69 (1.30–16.96)
Déficit PC	4.76 (2.15–10.57)
Déficit PS	3.19 (1.48–6.86)
FVL Heterocigoto	8.32 (5.44–12.70)
FVL Homocigoto	34.4 (9.86–120.0)
PT20210A Heterocigoto	6.80 (2.46–19.77)
PT20210A Homocigoto	26.36 (1.24–559.2)

Tabla 11: Riesgo de ETEV durante el embarazo en trombofilia hereditaria<sup>134</sup>.

En las últimas dos décadas se ha estudiado la asociación de otros defectos genéticos con la trombosis. Entre ellos la mutación responsable del déficit de FXII (F12C46T) o el genotipo ABO. La asociación de la mutación F12C46T con la trombosis venosa no está del todo clara<sup>138, 139, 140</sup> y podría aumentar el riesgo de trombosis gestacional. En el estudio de Couchery-Nouvellon *et al* la presencia de este polimorfismo en homocigosis se asociaba con un riesgo de trombosis de 5.99 en durante el embarazo y puerperio<sup>142</sup>.

Altas concentraciones de FVIII se han asociado con un incremento del riesgo de trombosis<sup>141</sup> y la concentración de FVIII está determinada en parte por el grupo sanguíneo, lo que se evidencia por la relación entre los grupos no-O y el riesgo de trombosis<sup>141</sup>. Las pacientes con grupos no-O presentan un aumento del riesgo de trombosis gestacional<sup>142</sup>.

La principal trombofilia adquirida asociada a ETEV y CVG durante el embarazo es el SAF. El SAF se ha asociado con OR de hasta 15.8 de aumento de riesgo de ETEV durante el embarazo y puerperio<sup>4</sup>. Además, el incremento de los niveles de



anticuerpos anticardiolipina durante la gestación se ha asociado con un mayor riesgo trombótico<sup>143</sup>.

La presencia de factores de riesgo trombótico adicionales en pacientes con AAF positivos aumenta el riesgo trombótico. Actualmente se acepta la teoría del “*double-hit*”: un segundo evento desencadenante, como el tabaco, la toma de anticonceptivos, cirugía reciente, inmovilización prolongada o un estado protrombótico hereditario; incrementa la posibilidad de padecer un evento trombótico en un paciente con AAF positivos<sup>130</sup>.

#### **1.6.4. Trombofilia y complicaciones vasculares gestacionales**

La trombofilia se ha propuesto como un factor relacionado con las complicaciones gestacionales. Dado que la trombofilia es una situación que predispone a un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a la trombosis, podría estar implicada en las complicaciones gestacionales relacionadas con una disfunción vascular, ya que estas complicaciones se deben en parte a la presencia de trombosis placentaria. A partir de los años 90 empezó a reportarse un aumento de complicaciones vasculares gestacionales en mujeres con trombofilia<sup>144, 145</sup>. Desde entonces hasta ahora se han llevado a cabo diversos estudios de casos y controles y meta-análisis para confirmar la relación causa-efecto entre trombofilia y CVG. Mientras esta asociación es consistente en pacientes con AAF y ACL, en trombofilia hereditaria hay más controversia.

La presencia de AAF se asocia a CVG. Se define esta entidad como SAF obstétrico (Tabla 9). Los mecanismos a través de los cuales los AAF causan morbilidad durante la gestación incluyen:

- La inhibición de la función y diferenciación trofoblástica<sup>146, 147</sup>
- La activación de vías del complemento en la interfaz feto-materna con la subsecuente respuesta inflamatoria local<sup>148</sup>
- Cuando la gestación está más avanzada, se produce trombosis de la vasculatura uteroplacentaria<sup>149, 150</sup>.

#### 1.6.4.1. Trombofilia y pérdidas gestacionales

En la búsqueda de causas responsables de las pérdidas gestacionales de repetición y de las pérdidas fetales se ha estudiado la presencia de trombofilia hereditaria y adquirida.

El SAF es una causa no discutida de pérdidas gestacionales. La manifestación obstétrica más común del SAF es la pérdida gestacional recurrente. El 10-15% de mujeres con esta manifestación son diagnosticadas de SAF <sup>151</sup>. Las pacientes con SAF tienen un 80% de riesgo de presentar un aborto <sup>152</sup>. La muerte fetal se asocia de forma más potente que las pérdidas más precoces <sup>153</sup>. Otra trombofilia adquirida estudiada es la hiperhomocisteinemia, que podría relacionarse con las pérdidas embrionarias de repetición <sup>154 155</sup>.

La trombofilia hereditaria también parece presentar un papel en las pérdidas gestacionales, sobre todo a partir del segundo trimestre. Parece haber un aumento de riesgo de pérdidas fetales en mujeres con trombofilia hereditaria <sup>156</sup>. En la mayoría de trabajos se ha estudiado la asociación entre FVL, PT20210A y MTHFR con las pérdidas gestacionales. El resto de defectos están poco estudiados. No existe una clara asociación entre la aparición de pérdidas embrionarias recurrentes y la presencia de trombofilia hereditaria, aunque para algunos defectos como el FVL, la mutación PT20210A y el déficit de PS podría existir un discreto aumento de riesgo <sup>92, 93</sup>. En cuanto a las pérdidas fetales, diversos estudios muestran un aumento de riesgo en pacientes con trombofilia, fundamentalmente en las pérdidas fetales precoces. El riesgo estimado para los diferentes defectos, extraído del meta-análisis de Robertson *et al* <sup>159</sup> se muestra en la Tabla 12. No se muestra la mutación de gen MTHFR porque, al igual que para ETEV, no ha mostrado aumento de riesgo en ningún tipo de CVG estudiada.

Otros factores genéticos han sido estudiados. El déficit de FXII parece ser un factor de riesgo de pérdidas gestacionales de repetición <sup>157, 158</sup>. Sin embargo la mutación F12C46T no se ha podido relacionar con la aparición de CVG <sup>159</sup>, aunque hay pocos estudios y con un número limitado de pacientes. La presencia de niveles elevados de

factor VIII podría ser otro factor de riesgo, aunque no se ha podido encontrar una asociación estadísticamente significativa <sup>160</sup>. Por último, el grupo no-O, que se ha asociado con la aparición de trombosis, también podría asociarse con los abortos de repetición, aunque al igual que con los factores anteriores son necesarios más estudios para corroborar estos hallazgos <sup>163</sup>.

DEFECTO	OR PÉRDIDAS EMBRIONARIAS DE REPETICIÓN (IC)	OR PÉRDIDAS FETALES PRECOCES (IC)	OR PÉRDIDAS FETALES TARDÍAS (IC)
Déficit AT	ND	ND	7.63 (0.30-196.36)
Déficit PC	ND	ND	3.05 (0.24-30.51)
Déficit PS	ND	ND	20.09 (3.70-109.15)
FVL Heterocigoto	1.91 (1.01-3.61)	4.12 (1.93-8.81)	2.06 (1.1-3.86)
FVL Homocigoto	ND	ND	1.98 (0.40-9.69)
PT20210A Heterocigoto	2.70 (1.37-5.34)	8.60 (2.18-33.95)	2.66 (1.28-5.53)
PT20210A Homocigoto	ND	ND	ND

Tabla 12: Riesgo de pérdidas gestacionales con trombofilia hereditaria <sup>164</sup>. ND: No datos.

#### 1.6.4.2. Trombofilia y otras complicaciones obstétricas

Dado que en la fisiopatología de estas complicaciones parece estar implicada una alteración de la circulación placentaria, se ha intentado buscar su asociación con la trombofilia hereditaria y adquirida.

El espectro de complicaciones relacionadas con el SAF no se limita a las pérdidas gestacionales. En la definición de SAF se incluyen también la preeclampsia, el parto pretérmino, el DPPNI, el RCIU o el oligohidramnios <sup>9</sup>. Aproximadamente una de cada 3 pacientes con SAF desarrollará preeclampsia durante el embarazo, aunque en mujeres con AAF positivos sin clínica previa, la asociación con la preeclampsia está menos clara <sup>161</sup>, aunque algunos estudios determinan un aumento de riesgo en

pacientes con ACL positivos <sup>162</sup>. En cuanto a la asociación de RCIU y DPPNI en mujeres con AAF positivos es menos clara.

En cuanto a la trombofilia hereditaria, el riesgo asociado se muestra en la Tabla 13. Sí parece existir asociación de FVL y PT20210A, pero con el resto de defectos existen pocos datos para determinar esta asociación. Lo mismo sucede con el RCIU y el DPPNI y la presencia de trombofilia.

DEFECTO	OR PREECLAMPSIA (IC)	OR DPPNI (IC)	OR RCIU (IC)
Déficit AT	3.89 (0.16-97.19)	1.08 (0.06-18.12)	ND
Déficit PC	5.15 (0.26-102,22)	5.93 (0.23-151.58)	ND
Déficit PS	2.83 (0.76-10.57)	2.11 (0.47-9.34)	ND
FVL Heterocigoto	2.19 (1.46-3.27)	4.70 (1.13-19.59)	2.68 (0.59-12.13)
FVL Homocigoto	1.87 (0.44-7.88)	8.43 (0.41-171,20)	4.64 (0.19-115.68)
PT20210A Heterocigoto	2.54 (1.52-4.23)	7.71 (3.01-19.76)	2.92 (0.62-13.70)
PT20210A Homocigoto	ND	ND	ND

Tabla 13: Riesgo de otras CVP con trombofilia hereditaria (146).

Fenotipos protrombóticos, como el grupo ABO no-O o los niveles elevados de FVIII se han estudiado en estas complicaciones. El grupo ABO se ha estudiado como factor de riesgo de preeclampsia, pero no se ha podido encontrar una clara asociación entre ningún grupo y la aparición de preeclampsia <sup>163</sup>. Tampoco se ha encontrado asociación entre EHTIE y niveles elevados de FVIII y la asociación con RCIU es débil <sup>164</sup>.

## 1.7. TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO

Los tratamientos antitrombóticos se han empleado durante el embarazo tanto para el tratamiento de complicaciones maternas como fetales. Dado que la HNF

prácticamente está en desuso y los cumarínicos tienen un potencial efecto teratogénico, los tratamientos que se utilizan en la actualidad son la HBPM y el AAS.

### 1.7.1. Empleo del AAS durante el embarazo

Aunque el uso de AAS en pacientes con CVG es una práctica extendida, se sabe que ésta atraviesa la placenta y algunos estudios en animales han mostrado que a dosis altas puede aumentar el riesgo de anomalías congénitas. Diversas revisiones sistemáticas han examinado la seguridad del uso de AAS durante el embarazo con resultados dispares. No está clara la asociación con malformaciones determinadas <sup>165</sup> <sup>166</sup>. Sin embargo, la ingesta de AAS en dosis analgésicas o antiinflamatorias pocos días antes del parto se ha asociado a un incremento del riesgo de hemorragia materna, fetal y neonatal <sup>167</sup> y se ha reportado aumento de hemorragia intracraneal en neonatos de madres que habían consumido AAS la semana previa al parto <sup>168</sup>. Otra posible complicación es el cierre precoz del ductus arterioso. Por estos motivos, se desaconseja su uso en las últimas semanas de embarazo.

El AAS se ha empleado fundamentalmente en la profilaxis de CVG. Una revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2007 <sup>108</sup> en la que se analizaban los datos de 59 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 37560 mujeres que habían recibido tratamiento con antiplaquetarios, demostraba una reducción del RR del 17% de aparición de preeclampsia. También se demostró una reducción del RR del 8% para el parto prematuro, del 14% para la pérdida fetal y del 10% para RCIU. Con estos datos se puede concluir que el AAS en dosis bajas tiene un beneficio moderado en la prevención de la preeclampsia y sus consecuencias. Posteriormente otros estudios han corroborado estos resultados <sup>110, 111, 169</sup>, por lo que las guías recomiendan el inicio de AAS a dosis bajas antes de la semana 16 en gestaciones con elevado riesgo de desarrollar preeclampsia <sup>6, 112, 113</sup>.

El AAS en dosis bajas también se ha evaluado en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico. En una revisión sistemática de 13 ensayos clínicos (n= 840) en mujeres embarazadas con antecedentes de abortos espontáneos y presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, el tratamiento con heparina no fraccionada combinada

con AAS redujo las pérdidas gestacionales en comparación con el AAS solo (RR= 0,46; IC del 95%, 0,29-0,71). En cambio, el AAS solo no produjo ningún beneficio en comparación con el placebo <sup>170</sup>. Algunos autores recomiendan que las mujeres embarazadas con síndrome antifosfolipídico sin antecedentes de trombosis o pérdidas fetales reciban heparina a dosis profilácticas más AAS a dosis bajas durante el embarazo y el posparto <sup>6 171</sup>.

Por último, hay algunos datos que evalúan la tromboprofilaxis en mujeres con pérdidas gestacionales de repetición y pérdidas fetales. En un ensayo clínico en 54 mujeres con antecedentes de aborto recurrente de causa desconocida, se observó una tasa de nacidos vivos (88%) similar en las tratadas con 50 mg/día de AAS o placebo <sup>172</sup>. Tampoco se ha observado beneficio del tratamiento con 75 mg/día de AAS, en comparación con la falta de tratamiento en mujeres con antecedentes de aborto de repetición temprano sin causa conocida. Por el contrario, en las mujeres con pérdidas tardías del embarazo de causa desconocida, sí se observó una mayor tasa de nacidos vivos en las tratadas con AAS. <sup>173, 174</sup>.

### **1.7.2. Empleo de la HBPM durante el embarazo**

La necesidad de tratamiento anticoagulante durante el embarazo hace que, pese a la ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos e, incluso, de grandes estudios prospectivos observacionales, la HBPM se emplee de forma frecuente en la profilaxis y el tratamiento de la ETEV materna. Los cumarínicos atraviesan la barrera placentaria y su uso durante el embarazo se asocia a riesgo materno y fetal, por la aparición de hemorragias y malformaciones. No son, por tanto, adecuados durante el embarazo. El otro fármaco que se ha empleado durante años ha sido la HNF, pero su complejo manejo con administración intravenosa, necesidad de controles de frecuentes y su vida media corta, ha hecho que en la actualidad el fármaco anticoagulante de elección durante el embarazo sea la HBPM <sup>6</sup>.

Se trata de un fármaco seguro. Análisis retrospectivos, revisiones sistemáticas y unos pocos estudios aleatorizados sugieren que la incidencia de sangrado en mujeres con

HBPM es baja, al igual que la incidencia de trombopenia inducida por heparina y osteoporosis <sup>175, 176, 177, 178</sup>.

#### 1.7.2.1. **Recomendaciones sobre profilaxis de trombosis venosa durante el embarazo**

Se estima que la HBPM reduce el riesgo de ETEV en pacientes médicos y quirúrgicos en un 60% y 70% respectivamente <sup>179</sup>. En gestantes con antecedentes de ETEV se estima que reduce un 88% el riesgo de recidiva <sup>52</sup>.

Dado que el riesgo absoluto de trombosis venosa durante el embarazo es bajo, es importante poder realizar una estratificación del riesgo para determinar qué mujeres deben ser candidatas a recibir algún tipo de profilaxis farmacológico. Los criterios para recomendar tromboprofilaxis postparto serán algo diferentes, ya que el riesgo por día es mayor y la duración del riesgo más corta.

Hay insuficiente evidencia sobre la que realizar estas recomendaciones, pese a lo cual, diferentes estudios han identificado factores de riesgo que son susceptibles de realizar profilaxis tromboembólica. Estos factores y sus ORs para ETEV derivadas de diferentes estudios <sup>4, 50, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189</sup> se muestran en la Tabla 14. Para la mayoría de factores el nivel de evidencia es 2+, pero varía de 2- a 2++ dependiendo del factor de riesgo <sup>91</sup>. De esta manera, algunas mujeres pueden ser catalogadas de alto riesgo si presentan uno o más de estos factores. Según las Guías de RCOG mujeres con múltiples factores, incluso aquellas que no han presentado ETEV previa ni trombofilia, pueden beneficiarse de tromboprofilaxis durante el embarazo y/o el puerperio <sup>7</sup>. Las guías del American College of Chest Physicians son más restrictivas y recomiendan tromboprofilaxis únicamente en situaciones de muy elevado riesgo trombótico <sup>6</sup>. En la Tabla 15 y Tabla 16 se muestran las principales recomendaciones de estas Guías. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia se basas en las recomendaciones de la RCOG en sus guías.

FACTOR DE RIESGO	OR
EDEV previo	24.8
Edad >35	1.2-1.4
Obesidad (IMC $\geq$ 30)	1.7-5.3
Paridad $\geq$ 3	2.4-4.0
Tabaco	1.4-3.4
LES	2.3-8.7
Anemia	1.7-2.6
Varices	2,4
Inmovilización/Ingreso	7.7-10.8
Preeclampsia	2.9-3.1
Hiperemesis	2.5-4.4
TRA	1.8-4.3
Embarazo múltiple	1.7-4.2
Parto pretérmino (<37s)	2.4-2.6
Muerte fetal intraútero	6,2
Hemorragia anteparto	2,3
Cesárea	1.8-3.6
Hemorragia postparto	1,2-12,0

Tabla 14: Principales factores de riesgo de EDEV durante el embarazo y puerperio y sus OR según los principales estudios publicados.

Decidir el momento de inicio de la tromboprofilaxis es fundamental. Muchos eventos tromboembólicos venosos ocurren en el primer trimestre y, por tanto, la profilaxis antenatal en mujeres con antecedentes de trombosis venosa debe empezar precozmente. El riesgo aumenta con la edad gestacional, alcanzando su máximo justo después del parto. Según los expertos del RCOG, en los casos con antecedentes de trombosis debe empezarse la tromboprofilaxis tan pronto como se conozca la gestación. En las mujeres sin EDEV previa y aunque no tengan factores particulares durante el primer trimestre o ingresos hospitalarios, pero tienen 4 factores de riesgo, se debe realizar tromboprofilaxis antenatal durante toda la gestación. Las mujeres sin antecedentes particulares del primer trimestre, con 3 factores de riesgo pueden iniciar la profilaxis la semana 28 de gestación y el puerperio <sup>7</sup>.



FACTOR DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Cesárea sin factores de riesgo adicionales	Movilización precoz. No profilaxis farmacológica,
Cesárea + otros factores de riesgo	Tromboprofilaxis post-parto
ETEV previa (no relacionada con factor de riesgo transitorio diferente de terapia hormonal)	Tromboprofilaxis ante y postnatal
ETEV previa provocada por factor de riesgo transitorio (no tratamiento hormonal)	Tromboprofilaxis post-parto
FVL o PT20210A en homocigosis con historia familiar de trombosis	Tromboprofilaxis ante y postnatal
FVL o PT20210A en homocigosis sin historia familiar	Vigilancia antenatal, profilaxis postnatal
Otra trombofilia con historia familiar de trombosis	Vigilancia antenatal, profilaxis postnatal
Otra trombofilia sin historia familiar de trombosis	Vigilancia ante y postnatal
AAF o ACL	Heparina y AAS pre y postnatal

Tabla 15: . Recomendaciones del American College of Chest Physicians <sup>6</sup>

Factores preexistentes	Puntuación
EDEV previa	4
EDEV previa secundaria a cirugía	3
Trombofilia de alto riesgo conocida*	3
Presencia de situaciones médicas concomitantes: LES, poliartropatía inflamatoria, EII, sdr.nefrótico, DM tipo I con nefropatía, anemia falciforme, ttos intravenoso	3
Historia familiar de EDEV (primer grado)	1
Trombofilia de bajo riesgo conocida	1
Edad >35 años	1
Obesidad	1 (2 si IMC > 40)
Paridad ≥ 3	1
Fumadora	1
Varices	1
Factores obstétricos (embarazo actual)	Puntuación
Preeclampsia	1
TRA	1
Embarazo múltiple	1
Cesárea urgente	2
Cesárea electiva	1
Parto instrumental o prolongado (>24h)	1
Sangrado postparto (>1 litro/transfusión)	1
Parto pretérmino (<37 semanas)	1
Nuerte fetal intraútero	1
Factores de riesgo transitorios	Puntuación
Intervención quirúrgica o inmovilización	3
Hiperemesis gravídica	3
SHO	4
Infección sistémica	1

Tabla 16: Recomendaciones del RCOG <sup>7</sup>. Si la puntuación antenatal es ≥ 4, considerar tromboprofilaxis ante y postnatal. Si puntuación antenatal = 3, tromboprofilaxis desde la semana 28 Si puntuación ≥ 2 postnatal, profilaxis al menos 10 días. \*FVL o PT20210A homocigoto, déficit de AT.

### 1.7.2.2. Empleo de trombopprofilaxis en complicaciones vasculares gestacionales

Mecanismos vasculares y relacionados con la hemostasia parecen jugar un papel importante en las patogénesis de las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta. Por este motivo, se han empleado tratamientos antitrombóticos en su prevención.

Algunos estudios muestran el beneficio de la heparina en gestaciones de alto riesgo para prevenir PE y RCIU. Sin embargo, ante la falta de datos de anatomía patológica de la placenta en estos estudios, se asume que la heparina actúa como anticoagulante placentario. Datos más recientes muestran que la insuficiencia o infartos placentarios pueden estar asociados con anomalías en el desarrollo de la placenta, caracterizada por una pobre perfusión materna y alteración del comportamiento de las vellosidades trofoblásticas en contacto con la sangre materna. La valoración no invasiva de la función placentaria en gestaciones de alto riesgo podría ser una forma de predecir la aparición de CVG.

El implante embrionario es un proceso complejo que incluye diferentes mecanismos de regulación que incluyen la interacción célula-célula y célula matriz. Tres subfamilias de proteoglicanos están implicadas en este proceso. Existe importante similitud entre estos proteoglicanos y la molécula de HBPM, lo que podría ser un mecanismo implicado en los efectos no antitrombóticos de la HBPM durante el embarazo <sup>193</sup>.

La HBPM tiene diversas funciones celulares que incluyen acciones directas sobre el trofoblasto. Existen condiciones fisiológicas que participan en la implantación y placentación, que podrían ser favorecidas por la heparina <sup>193</sup>:

- Bloqueo de L-selectina en el blastocisto.
- Aumento de factores de crecimiento y citoquinas importantes en la implantación, como el GM-CSF, IL-1, IGF-1. Disminución de TGF-beta 1.
- Altera la expresión de integrinas en las superficies epiteliales.
- Disminuye la apoptosis del trofoblasto.

- Aumento de la invasividad del trofoblasto, mediante el aumento de MMPS y disminución de TIMPS.
- Aumento de s-HB-EGF expresado en la placenta y relacionado con la correcta invasividad del trofoblasto y la transformación de las arterias espirales.

Por tanto, el papel de la HBPM en este tipo de complicaciones, podría ir más allá del beneficio antitrombótico <sup>193</sup>.

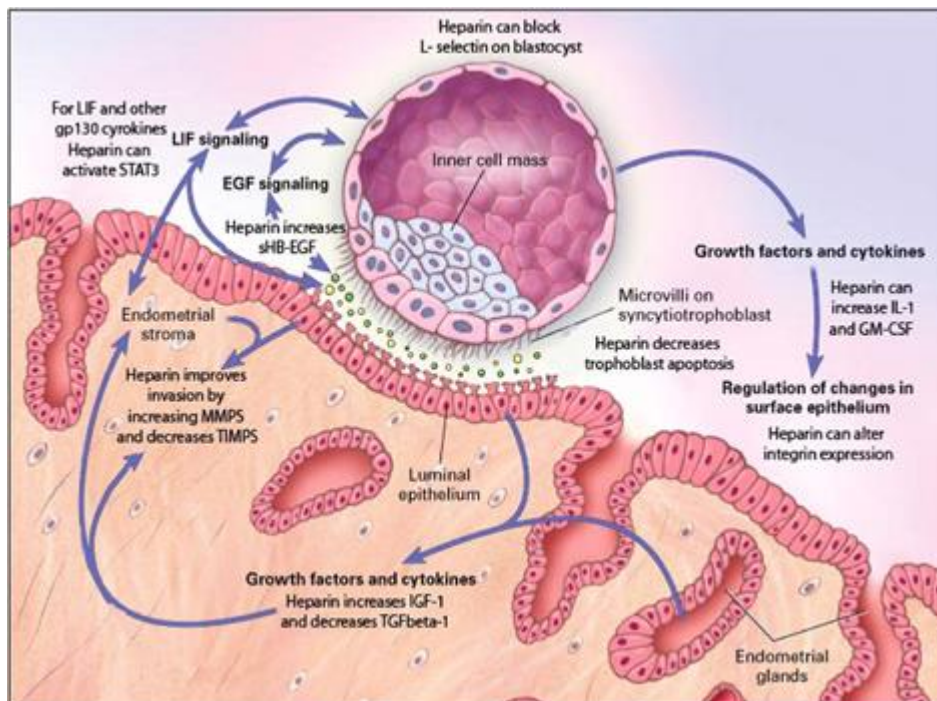


Figura 15: La HBPM puede modular muchos de los procesos fisiológicos necesarios para la implantación del blastocisto y el desarrollo del trofoblasto <sup>193</sup>

El paradigma de las CVG asociadas a trombofilia es el SAF obstétrico, donde la HBPM ha demostrado su eficacia <sup>195</sup>. Sin embargo, el papel de la HBPM en la prevención de las CVG asociadas o no a trombofilia es controvertido. Hay pocos estudios publicados en este ámbito. D'Ippolito *et al* realizaron una revisión de los estudios existentes en que se empleaba la HBPM como prevención de estas complicaciones <sup>194</sup>. Sólo dos estudios randomizados se han publicado. El primero sugiere un beneficio de la HBPM comparada con AAS solo en mujeres con trombofilia hereditaria con una única pérdida fetal después de la semana 10 de gestación (OR 15.5; IC95% 7-34,  $p < 0,0001$ ) <sup>194</sup>. El segundo estudio comparaba dos dosis diferentes de enoxaparina (40mg al día versus

dos veces al día) en mujeres con pérdidas fetales recurrentes y trombofilia hereditaria. Los autores proponían un beneficio de ambos grupos con respecto a su cohorte histórica <sup>195</sup>. Estos estudios tienen limitaciones, por lo que serían necesarios futuros ensayos bien diseñados en estos escenarios para determinar el papel beneficioso de la HBPM en este tipo de complicaciones.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son:

- Evaluar el tipo de análisis de trombofilia realizado en mujeres con trombosis gestacional o CVG en la práctica habitual en nuestro entorno y el tipo de terapia antitrombótica empleado en tratamiento y profilaxis en estas complicaciones.
- Definir la prevalencia de trombofilia genética o adquirida en mujeres con trombosis relacionada con el embarazo en nuestro entorno.
- Establecer la prevalencia de trombofilia genética o adquirida en las diferentes CVG en la población estudiada.
- Valorar la efectividad del tratamiento antitrombótico en términos de consecución de embarazo a término, recurrencia de CVP y de no recidiva del fenómeno trombótico.
- Conocer las complicaciones asociadas al tratamiento con HBPM y AAS.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



### 3.1. Diseño

Se diseñó un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional. Se reclutaron de forma consecutiva todas las pacientes que cumplían criterios de inclusión.

### 3.2. Ámbito de realización

El proyecto se realizó dentro de los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, concretamente dentro del grupo de Patología y Biología Trombótica.

Treinta centros españoles y uno de Uruguay participaron activamente en el registro.

### 3.3. Pacientes

Las cohortes incluidas en el estudio fueron:

#### **3.3.1. Embarazadas con complicaciones tromboembólicas en embarazo actual.**

#### **3.3.2. Embarazadas con factores de riesgo de trombosis.**

Realización de profilaxis antitrombótica o no en embarazo actual.

#### **3.3.3. Embarazadas con CVG en embarazo actual.**

- Pérdidas embrionarias de repetición (dos o más).
- Pérdidas fetales (una o más).
- Trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo: Preeclampsia, eclampsia o síndrome de HELLP.
- RCIU.
- DPPNI.

#### **3.3.4. Grupo profilaxis CVG: Mujeres con antecedentes de CVG en gestaciones previas que presentan nuevo embarazo.**

Realización de profilaxis antitrombótica o no en embarazo actual.

### 3.4. Criterios de inclusión

- Ser mujer mayor de 18 años y cumplir cualquiera de las características indicadas en el apartado anterior.
- Todas las pacientes debían firmar un consentimiento informado (ver anexo I).

### 3.5. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Episodios sin información clínica adecuada.

### 3.6. Período del estudio

Se incluyeron en el análisis los episodios registrados desde mayo de 2010 hasta octubre de 2015.

### 3.7. Selección de pacientes

Se recogieron datos de la práctica clínica habitual. Se reclutaron de forma consecutiva todas las pacientes que cumplían criterios de inclusión.

### 3.8. Recogida y procesado de datos

Se desarrolló una base de datos para la gestión informática que fue convenientemente registrada por la SETH en el Registro General de Protección de Datos para cumplir con la Ley Orgánica de Protección de Datos y otra legislación aplicable, en particular, respecto a:

- Acceso al registro mediante usuario/contraseña.
- Almacenamiento encriptado de los datos identificativos de pacientes.
- Cifrado de la información transportada a través de Internet.
- Trazabilidad de los accesos realizados por los usuarios del sistema.
- Realización de copias de seguridad.

El sistema hospedado se componía de:

- Portal web (Registro TEAM).
- Base de Datos (Oracle 9i). Su administración implicaba *back-up* diarios y *tunning* mensual para optimizar su rendimiento.
- Comunicaciones (hasta 25 usuarios concurrentes).

### 3.9. Variables

En el registro se incluyeron unas 1900 variables aproximadamente.

Las variables recogidas en el registro fueron divididas en:

1. Antecedentes patológicos, factores de riesgo cardiovascular.
2. Antecedentes personales y familiares de trombosis.
3. Historia ginecológica.
4. Datos de la gestación actual.
5. Datos del episodio trombótico
6. Datos del estudio de trombofilia realizado.
7. Información del tratamiento y complicaciones.
8. Información del parto.

### 3.10. Definiciones

#### 3.10.1. Complicaciones vasculares gestacionales

- PÉRDIDAS PREEMBRIÓNICAS: Pérdidas gestacionales previas a la semana 6 de gestación.
- PÉRDIDAS EMBRIÓNICAS: Pérdidas gestacionales entre la semana 6 y 9 de gestación.
- PÉRDIDAS FETALES: Pérdidas gestacionales a partir de la semana 10 de gestación.
- PÉRDIDAS GESTACIONALES DE REPETICIÓN O ABORTOS RECURRENTE: Dos o más pérdidas gestacionales consecutivas.
- RCIU: Peso al nacimiento inferior al 10º percentil para la edad gestacional.
- RCIU SEVERO: Peso al nacimiento inferior al 5º percentil para la edad gestacional.
- DPPNI SEVERO: Es aquél que es extenso, provoca óbito fetal, obliga a finalizar la gestación por compromiso fetal o materno o provoca coagulopatía.
- PREECLAMPSIA: Hipertensión inducida por la gestación, asociada a proteinuria (> 0.3g en 24h) ± edema.
- ECLAMPSIA: Aparición de convulsiones en paciente con preeclampsia.

- PREECLAMPSIA GRAVE: Preeclampsia con HTA severa (HTA diastólica  $\geq 110$  mmHg en dos ocasiones o HTA sistólica  $\geq 170$  mmHg en dos ocasiones) y proteinuria de al menos 1gr/l, junto con sintomatología clínica: cefalea grave, hepatalgia, alteraciones visuales, plaquetas  $<100 \times 10^9/l$ , dolor epigástrico, vómitos, elevación de enzimas hepáticas (ALT/AST  $>70$  UI/l), mioclonias, síndrome HELLP, papiledema.

### 3.10.2. Tipo de estudio de trombofilia

- ESTUDIO DE TROMBOFILIA BÁSICO: Es el que incluye la determinación de AT, PC, PS, FVL, PT20210A, ACL y AAF.
- ESTUDIO DE TROMBOFILIA INCOMPLETO: Es el que no contiene todos los elementos a determinar en el estudio básico.
- ESTUDIO DE TROMBOFILIA AMPLIADO: Estudio de trombofilia con todos los factores del estudio básico y, además, otros factores (niveles de FVIII, genotipo ABO, F12C46T, mutación factor V Cambridge, mutación AT Cambridge II, mutación FV Hong Kong).

### 3.10.3. Complicaciones hemorrágicas

#### HEMORRAGIA MAYOR:

Se define como aquella que cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Hemorragia fatal
- Hemorragia sintomática en un área u órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico, intramuscular...)
- Sangrado que causa una caída en la cifra de Hb de 20g/l o más o bien precisa transfusión de dos o más unidades de hemáties.

### 3.11. Análisis estadístico

Se analizaron las características clínicas y demográficas de las pacientes incluidas en las diferentes cohortes. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas se

calcularon los estadísticos de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación típica y rango).

La comparación entre medias se realizó mediante la prueba de t de Student para datos independientes, y entre proporciones mediante la prueba de Ji-cuadrado. Para valorar la asociación entre variables categóricas se calculó la razón de proporciones (Odds ratio: OR) y su intervalo de confianza.

Para evaluar el riesgo de aparición de las complicaciones en la cohorte de profilaxis de CVG, construimos diversos modelos de regresión logística condicionada, utilizando como variables confusoras la edad, factores de riesgo cardiovascular, historia personal y familiar de trombosis y presencia de trombofilia.

Los niveles de significación estadística se establecieron en un valor de  $p < 0.05$ .

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS (versión 20: SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **3.12. Aspectos éticos**

Este estudio cumple las normas de la Declaración de Helsinki sobre la investigación con seres humanos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Barcelona el 29/04/2010 (ANEXO I).

Todas las pacientes incluidas fueron informadas de los objetivos del estudio y firmaron un consentimiento informado. Se muestra el modelo en el ANEXO II.

## 4. RESULTADOS

Se registraron 1151 episodios, de los cuales se excluyeron 119, por faltar información fundamental sobre los antecedentes personales, historia obstétrica, realización o no de estudio de trombofilia y resultado de la gestación actual. Se incluyeron en el análisis 1032 gestaciones, que correspondían a un total de 1000 pacientes, ya que en algunas pacientes se registró más de un episodio (Tabla 17).

Un esquema de los tipos de episodios introducidos se muestra en la Figura 16. El grupo más numeroso fue el de CVG: Se introdujeron 368 gestaciones que presentaron este tipo de complicación y 312 gestaciones en mujeres con antecedentes de CVG. Hubo 38 casos que habían presentado una única pérdida gestacional antes de la semana 10 que se excluyeron del análisis final, por no cumplir los criterios de CVG exigidos (punto 3.3.3). Se registraron 57 episodios de trombosis gestacional y 312 gestaciones con factores de riesgo de trombosis, en que se realizó o no profilaxis de trombosis.

En la Figura 17 se muestra la proporción que supone cada tipo de visita en la práctica habitual.

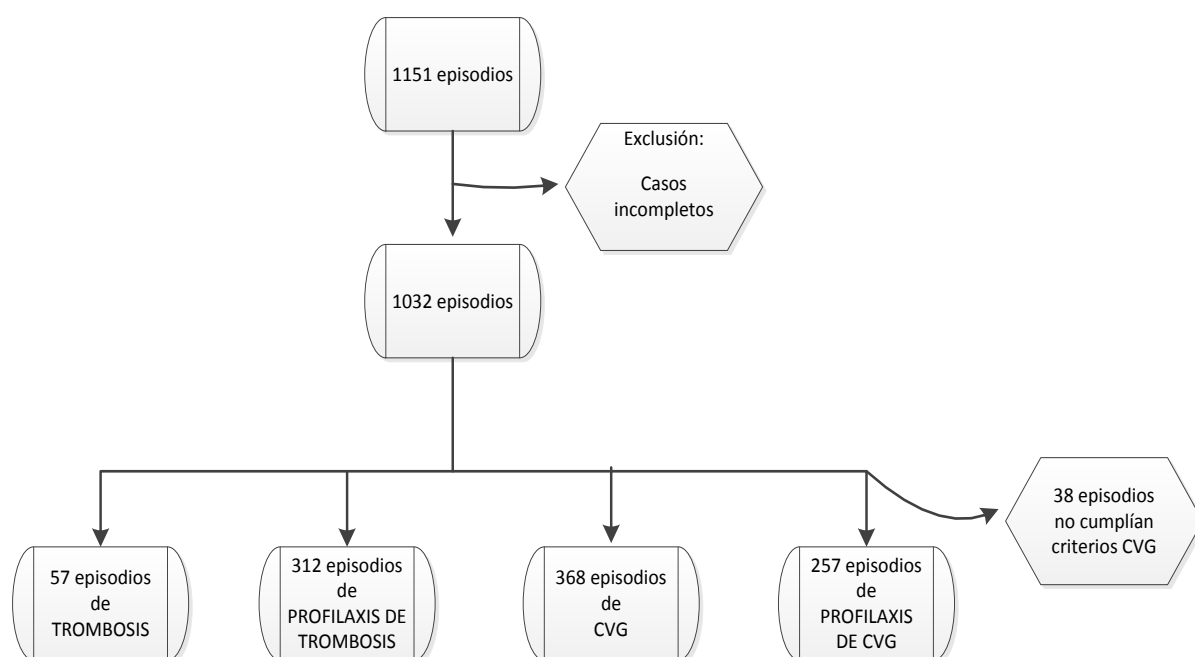


Figura 16: Esquema de los tipos de episodios introducidos.

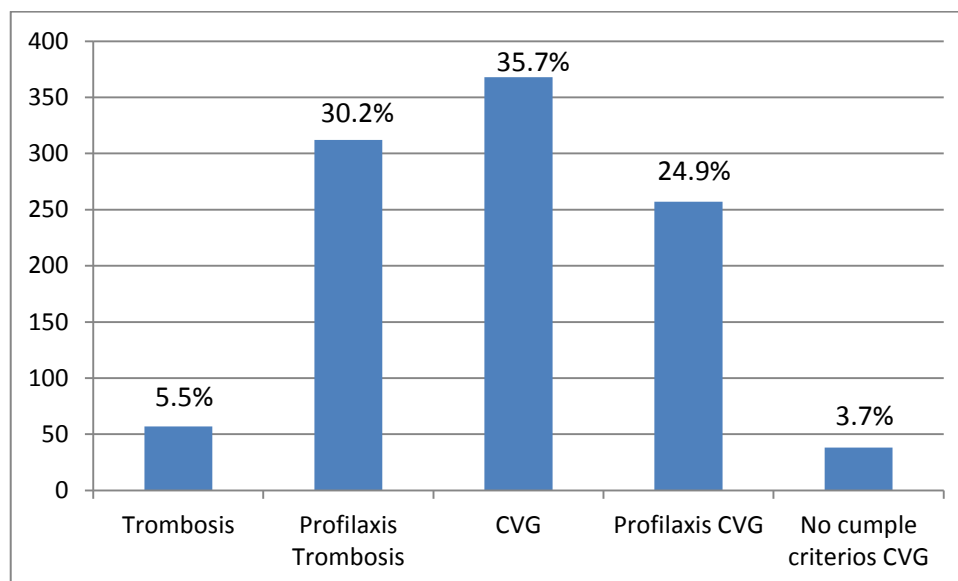


Figura 17: Tipos de episodios (porcentajes).

Número de visitas/paciente	N(%)
1	972 (97.2)
2	24 (2.4)
3	4 (0.4)

Tabla 17: Número de visitas por paciente.

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES

En la Tabla 18 se muestran las características basales de las pacientes incluidas, por grupos. Se han incluido el grupo de CVG y profilaxis CVG en un único grupo de mujeres con historia obstétrica desfavorable. La presencia de factores de riesgo cardiovascular está balanceada en los tres grupos. Sin embargo, los antecedentes personales y familiares de trombosis, fueron más frecuentes en los grupos de trombosis y profilaxis de trombosis. Sobre todo en este último, pues se trata de un grupo seleccionado.



CARACTERÍSTICA	GRUPO		
	TROMBOSIS N=57	PROFILAXIS TROMBOSIS N=296	CVG N=609
Edad, mediana (mín,máx)	35 (24,46)	36 (19,51)	37 (19,51)
Edad > 35 años, n (%)	31 (54.3)	169 (57.1)	401 (66.7)
Enfermedad autoinmune, n (%)	2 (3.5)	22 (7.7)	10 (1.6)
Obesidad, n (%)	7 (12.3)	12 (4.1)	20 (3.3)
Hipertensión arterial, n (%)	0 (0)	3 (1.0)	9 (1.5)
Diabetes Mellitus, n (%)	0 (0)	1 (0.3)	3 (0.5)
Dislipemia, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (0.5)
Tabaquismo, n (%)	6 (10.0)	20 (6.8)	42 (6.9)
Historia familiar de trombosis, n (%)	11 (19.6)	91 (31.7)	42 (6.9)
Trombofilia conocida, n (%)	8 (14.5)	182 (63.0)	111 (18.3)
Historia personal de trombosis, n (%)	28 (49.1)	138 (46.6)	8 (1.3)

Tabla 18: Características clínicas de las pacientes incluidas.

#### 4.2.CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS INCLUIDOS:

La distribución de los 1032 episodios analizados se muestra en las Figura 16 y Figura 17 .

#### 4.2.1. Episodios de trombosis

Hubo 57 episodios de trombosis registrados, de los cuales 54 fueron de trombosis venosa y 3 de trombosis arterial. El tipo de trombosis se muestra en la Figura 18.

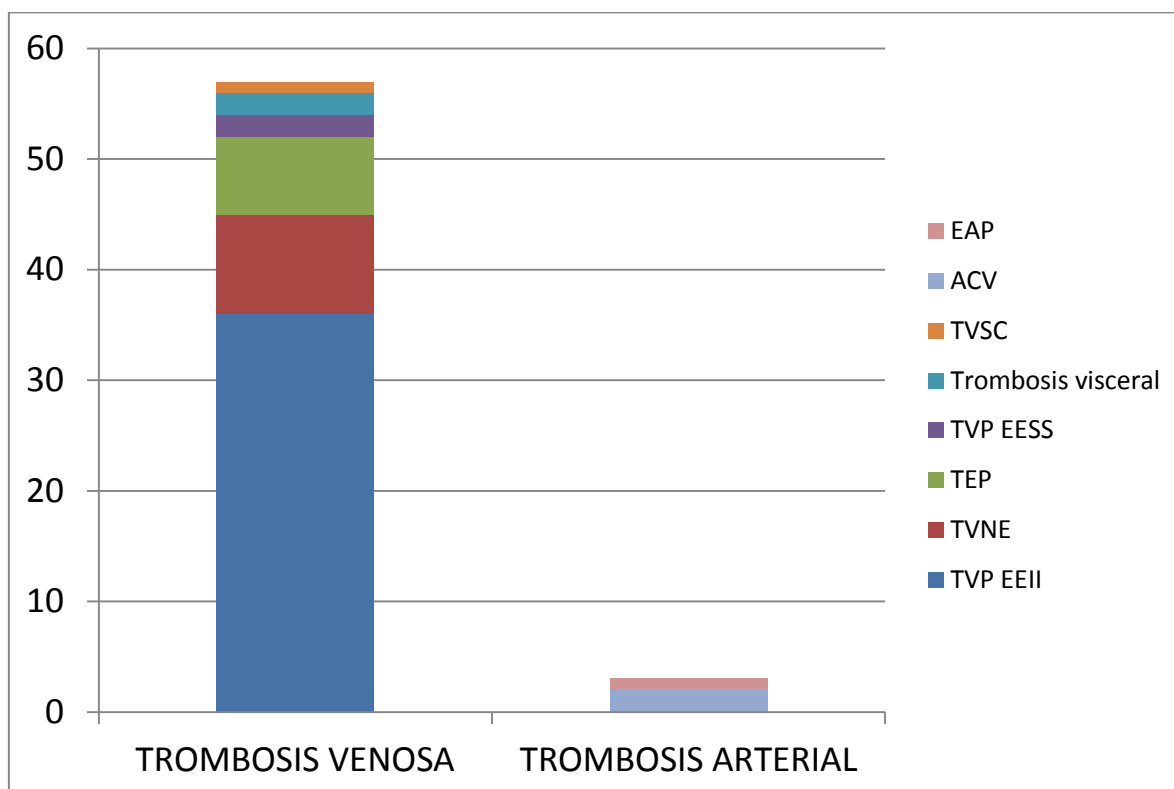


Figura 18: Tipo de trombosis (EAP: embolia arterial periférica; ACV: Accidente cerebrovascular; TVSC: trombosis de senos venosos cerebrales; TVP EESS: TVP extremidades superiores; TVPNE: Trombosis venosa de sitio no especificado; TVP EEII: TVP extremidades inferiores)

En cuanto al momento de aparición, el momento de la gestación en que se ha registrado mayor número de trombosis es el primer trimestre, seguido del tercero y el puerperio (Tabla 19).

TRIMESTRE	N(%)
Primer trimestre	17 (34.7)
Segundo trimestre	9 (18.4)
Tercer trimestre	12 (24.5)
Puerperio	11 (22.4)

Tabla 19: Momento diagnóstico de la trombosis.

El tratamiento realizado fundamentalmente fue con HBPM, aunque en dos episodios de trombosis arterial se añadió AAS y cuatro episodios de ETEV no recibieron ningún tipo de tratamiento antitrombótico.

#### 4.2.2. Episodios de profilaxis de trombosis

De los 312 episodios, los factores de riesgo por los que se planteó la necesidad de profilaxis de trombosis se muestran en la Tabla 20. La mayoría eran pacientes con antecedentes de trombosis y/o trombofilia conocida, aunque un 14% presentaban factores de riesgo adicionales diferentes de trombosis o trombofilia, que precisaban de realización de profilaxis <sup>7</sup>.

MOTIVO DE PROFILAXIS	N(%)
Por trombofilia conocida	123 (40.5)
Por antecedente de trombosis	71 (23.4)
Por trombosis previa y trombofilia conocida	67 (22.0)
Por otros factores de riesgo	43 (14.1)

Tabla 20: Factores de riesgo de trombosis

La mayoría de pacientes de este grupo recibieron tromboprofilaxis con HBPM o con HBPM y AAS. El inicio de la profilaxis se realizó en más de la mitad de los casos en el primer trimestre. El resumen de los tratamientos y el inicio del mismo queda reflejado en las Tabla 21 y Tabla 22. Un 20% de las pacientes recibieron AAS con o sin HBPM. De éstas 22 (33%) habían presentado alguna CVP previa.

TRATAMIENTO	N (%)
Ninguno	44(14.1)
HBPM	200 (64.1)
AAS	8(2.5)
HBPM y AAS	60 (19.2)

Tabla 21: Tipo de profilaxis realizada.

	N (%)
Primer trimestre	87(60.0)
Segundo trimestre	22 (15.1)
Tercer trimestre	22(15.1)
Puerperio	14 (9.6)

Tabla 22: Inicio de la profilaxis con HBPM

En la mayoría de los casos se empleó dosis profilácticas de HBPM (156 casos, 72.9%), pero en 33 casos (15.4%) se utilizó dosis intermedias y en 25 casos (11.7%) dosis terapéuticas. De estos 25 casos, 21 habían presentado trombosis previa.

El empleo de profilaxis según la presencia o no de trombofilia se muestra en la Tabla 23 y en la Figura 19 y Figura 20. El uso de HBPM fue superior en el grupo con trombofilia positiva ( $p=0.04$ ).

	Tipo de de profilaxis, n (%)			
	Ninguno	HBPM	AAS	HBPM y AAS
Trombofilia negativa	8 (10.6)	44 (58.7)	6 (8.0)	17 (22.7)
Trombofilia positiva	8 (7.4)	79 (73.1)	1 (0.9)	20 (18.5)

Tabla 23: Uso de tromboprofilaxis en grupo profilaxis de trombosis, en función de la presencia o no de trombofilia

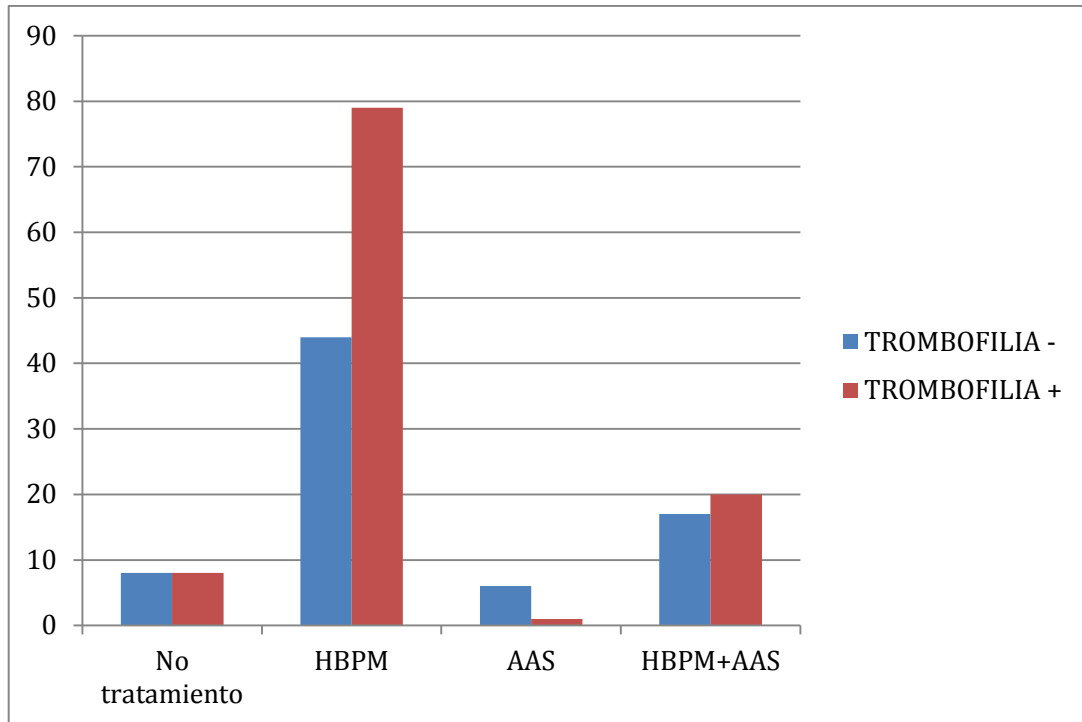


Figura 19: Tipo de profilaxis de trombosis, en pacientes con y sin trombofilia

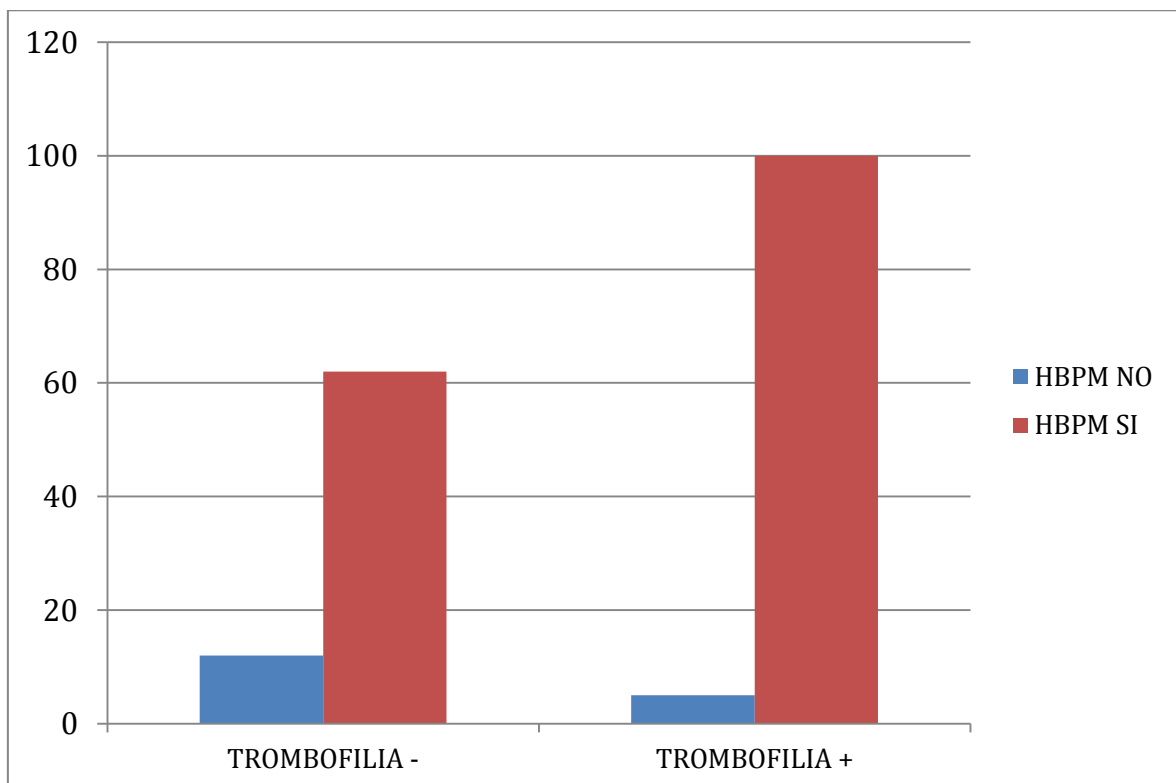


Figura 20: Tratamiento con HBPM según presencia o no de trombofilia

#### 4.2.3. Complicaciones vasculares gestacionales

Forman el grupo de episodios más numeroso (n=625). Los criterios de inclusión en estos grupos se muestran en el apartado 3.3.

En el grupo de CVG las pacientes eran vistas por haber presentado una complicación de este tipo, mientras que en el grupo de profilaxis de CVG, las pacientes habían presentado esta complicación en embarazos previos y se evaluó el manejo y evolución en un posterior embarazo. El tipo de complicación actual o en embarazos previos se muestra en la Tabla 24.

	GRUPO CVG N (%)	GRUPO PROFILAXIS CVG N(%)
Pérdidas embrionarias de repetición	125 (34.0)	118 (46.1)
PF	96 (26.1)	81 (31.6)
RCIU	22 (6.0)	4 (1.6)
EHTIE	102 (27.7)	8 (3.1)
DPPNI	2 (0.5)	1 (0.4)
Pérdidas gestacionales de repetición embrionarias y fetales	4 (1.1)	25 (9.8)
Pérdidas embrionarias de repetición y RCIU	1 (0.3)	2 (0.8)
Pérdidas embrionarias de repetición y EHTIE	0 (0.0)	3 (1.2)
Pérdidas embrionarias de repetición y DPPNI	1 (0.3)	0 (0.0)
PF y RCIU	3 (0.8)	5 (2.0)
PF y DPPNI	2 (0.5)	3 (1.2)
PF y preeclampsia	9 (2.4)	5 (2.0)
Preeclampsia y RCIU	1 (0.3)	1 (0.4)

Tabla 24: Tipo de CVG

Las pérdidas gestacionales son el grupo más importante. En el grupo CVG: n=241 (65.5%) y en el grupo de profilaxis de CVG: n=242 (94.2%). En concreto, la complicación más frecuentes fue las pérdidas embrionarias de repetición (n=131/35.6%, en el grupo de CVG y n=148/57.6%, en el grupo de profilaxis).

En la Tabla 25 se muestra el número de pérdidas gestacionales (embrionarias o fetales)/caso.

Número de pérdidas gestacionales	< 10s n(%)	≥ 10s n(%)
1	-	175 (75.8)
2	131 (47.6)	35 (15.1)
3 o más	144(52.4)	21 (9.1)

Tabla 25: Número de pérdidas gestacionales

En ambos grupos la mayoría de pérdidas gestacionales eran primarias (sin embarazos a término previos). En el grupo de pérdidas embrionarias de repetición 196 (70%) casos no habían presentado gestaciones a término previas, mientras que en el grupo de pérdidas fetales fueron 106 (60%) los casos de pérdidas primarias. En el grupo de pérdidas fetales, de todos los episodios registrados 30 casos (13%) fueron óbitos fetales (más allá de la semana 20 de gestación).

El tercer tipo de complicación más frecuente fueron las EHTIE. El tipo de trastorno hipertensivo registrado se muestra en la Tabla 26. La mayoría se registraron en el grupo de CVG.

Tipo EHTIE	CVG n(%)	Profilaxis CVG n(%)
Preeclampsia	99 (88.4)	15 (83.3)
Eclampsia	5 (4.5)	0
Sdr. HELLP	8 (7.1)	3 (16.7)

Tabla 26: Tipo de EHTIE.

El tipo de profilaxis realizada según el tipo de complicación previa se muestra en la Tabla 27 y en la Figura 21.

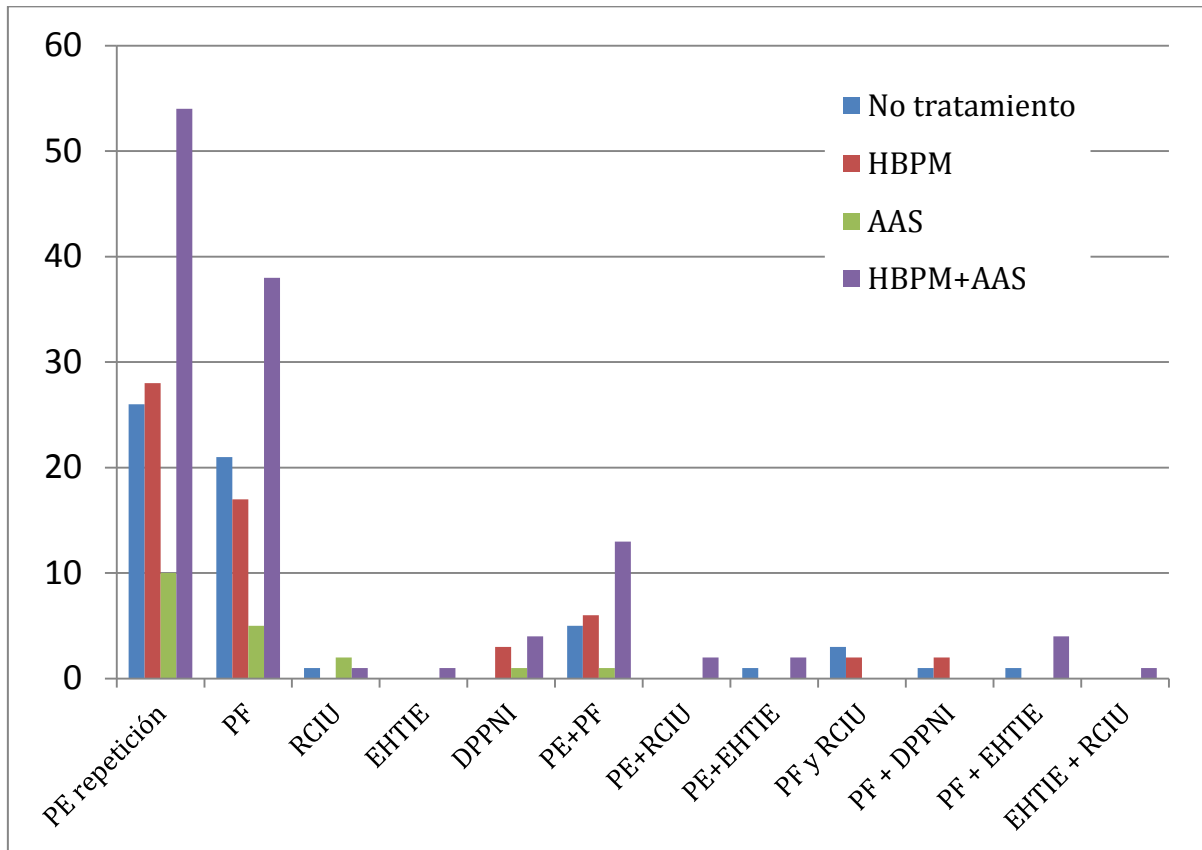


Figura 21: Distribución de los tratamientos en profilaxis de CVG, según el tipo.



TIPO DE PROFILAXIS, N (%)					
	NO TTO	HBPM	AAS	HBPM+AAS	TOTAL
Pérdidas embrionarias de repetición	26 (22.0)	28 (23.7)	10 (8.5)	54 (45.7)	118
PF	21 (25.9)	17 (21.0)	5 (6.1)	38 (46.9)	81
RCIU	1 (25.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	4
EHTIE	0	0	0	1 (100.0)	1
DPPNI	0	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	8
Pérdidas gestacionales de repetición embrionarias y fetales	5 (20.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	13 (52.0)	25
Pérdidas embrionarias de repetición y RCIU	0	0	0	2 (100.0)	2
Pérdidas embrionarias de repetición y EHTIE	1 (33.3)	0	0	2 (66.6)	3
PF y RCIU	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	5
PF y DPPNI	1 (33.3)	2 (66.6)	0	0	3
PF y EHTIE	1 (20.0)	0	0	4 (80.0)	5
EHTIE y RCIU	0	0	0	1 (100.0)	1
TOTAL	59 (10.6)	58 (22.6)	19 (7.4)	120 (46.8)	256

Tabla 27: Tipo de profilaxis, según tipo CVG.

Se realizó profilaxis farmacológica en el 77% de las pacientes. El tratamiento más empleado fue HBPM+AAS, en casi la mitad de los casos (46.7%), seguido por AAS solo, que se empleó en 22% de los episodios. No se realizó ningún tipo de tratamiento en 23% de los episodios. En la Figura 22, Figura 23 y Figura 24 se muestra el tratamiento realizado según la presencia de trombofilia y el tipo. Pocas pacientes con trombofilia positiva no recibieron profilaxis con HBPM. Las pacientes con trombofilia positiva recibieron tratamiento con HBPM con más frecuencia que las pacientes con estudio de trombofilia negativo ( $p=0.018$ ). En las pacientes con FVL o PT20210A se

prefirió el uso de HBPM sola ( $p=0.002$ ), mientras que en aquellas con AAF y/o ACL positivos la profilaxis más frecuentemente empleada fue HBPM y AAS.

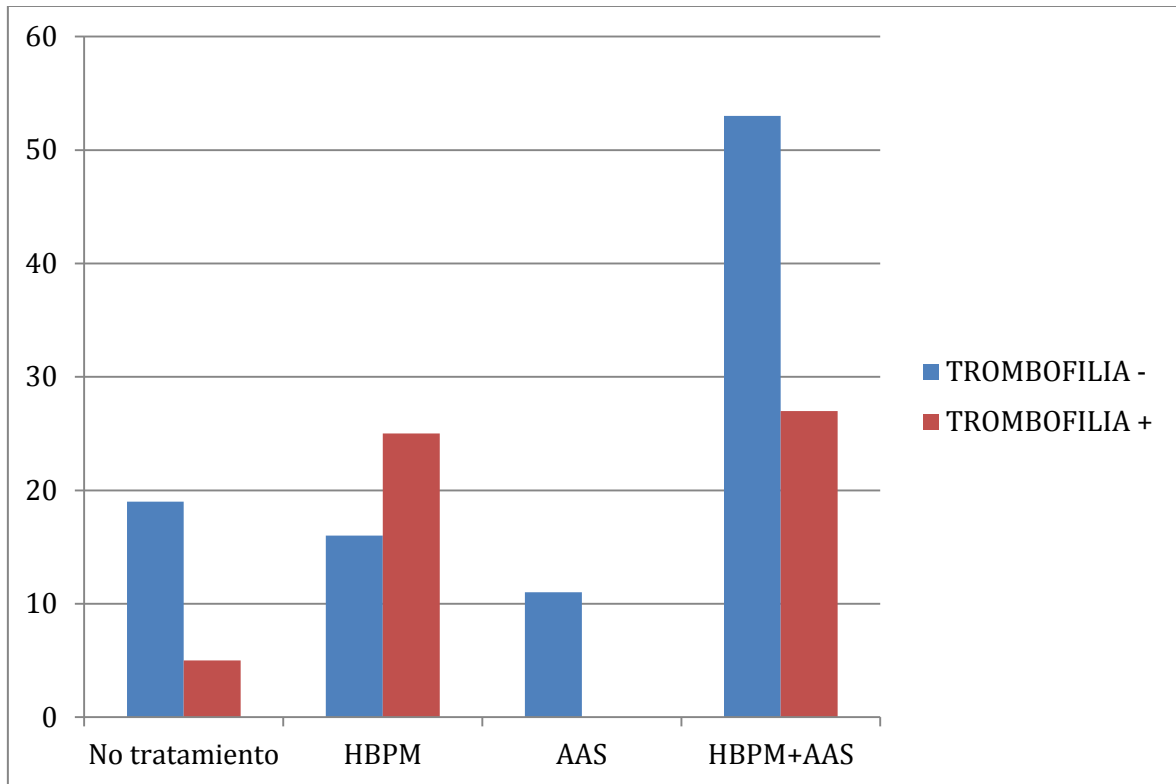


Figura 22: Tipo de profilaxis de CVG, según la presencia de trombofilia o no

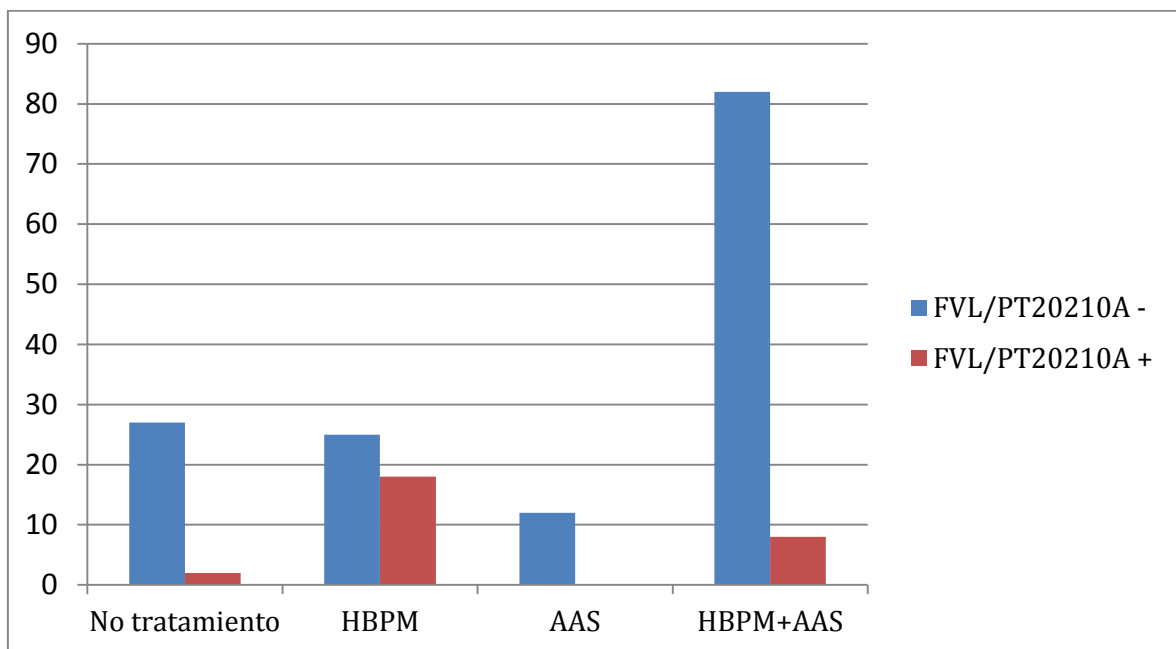


Figura 23: Diferencias en la profilaxis de CVG en pacientes con o sin mutaciones FVL y/o PT20210A

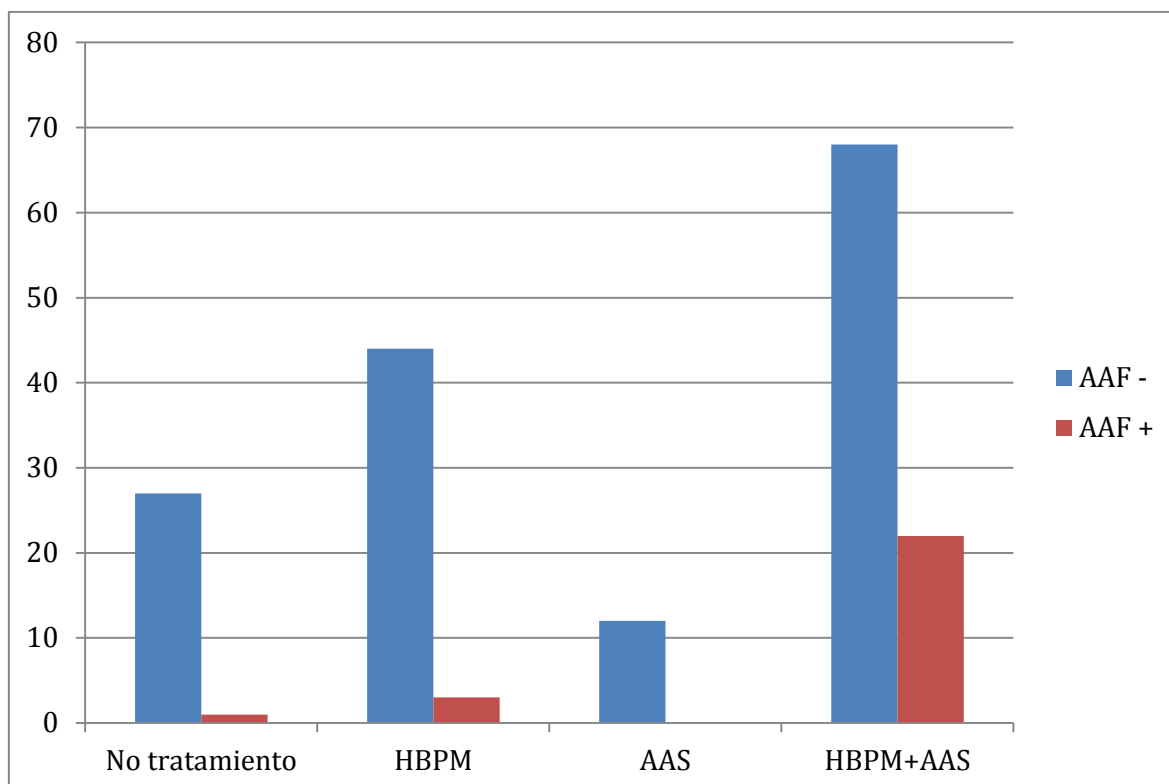


Figura 24: Diferencias en la profilaxis de CVG en pacientes con presencia o no de AAF o ACL en el estudio de trombofilia

El momento en que se inició la tromboprofilaxis se muestra en la Tabla 28. La mayoría de pacientes iniciaron el tratamiento en el primer trimestre de gestación.

INICIO PROFILAXIS	N (%)
Primer trimestre	103 (66.5)
Segundo trimestre	38 (24.5)
Tercer trimestre	14 (9.0)

Tabla 28: Trimestre de inicio de la profilaxis de CVG

#### 4.3. TROMBOFILIA

El estudio de trombofilia se clasificó en básico, ampliado o incompleto, según las definiciones del apartado 3.9. La distribución según esta clasificación aparece en la Tabla 29 y la Figura 25. El grupo en que más estudios de trombofilia se indican es el de CVG (82.6%), mientras que en los otros dos grupos se indican en aproximadamente el 70% de las pacientes. Pese a que uno de los criterios de SAF obstétrico es la presencia de AL o AAF, en este grupo, sólo se realizó estudio de AAF y

ACL al 77% de las pacientes. En la Figura 26 se muestran los defectos solicitados, según el tipo de episodio.

	GRUPO TROMBOSIS n(%)	GRUPO PROFILAXIS TROMBOSIS n(%)	GRUPO CVG n(%)
Estudio no realizado	17 (29.8)	72 (23.1)	109 (17.4)
Estudio realizado	40 (70.2)	240 (76.9)	516 (82.6)

Tabla 29: Realización de estudios de trombofilia en los diferentes grupos

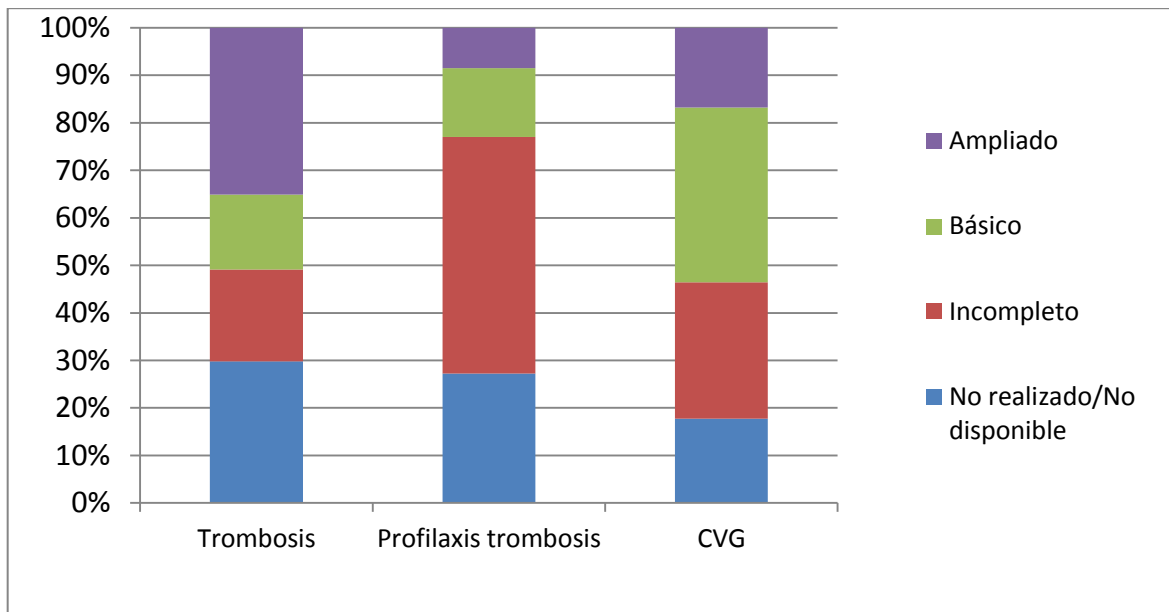


Figura 25: Tipo de estudio de trombofilia realizado.

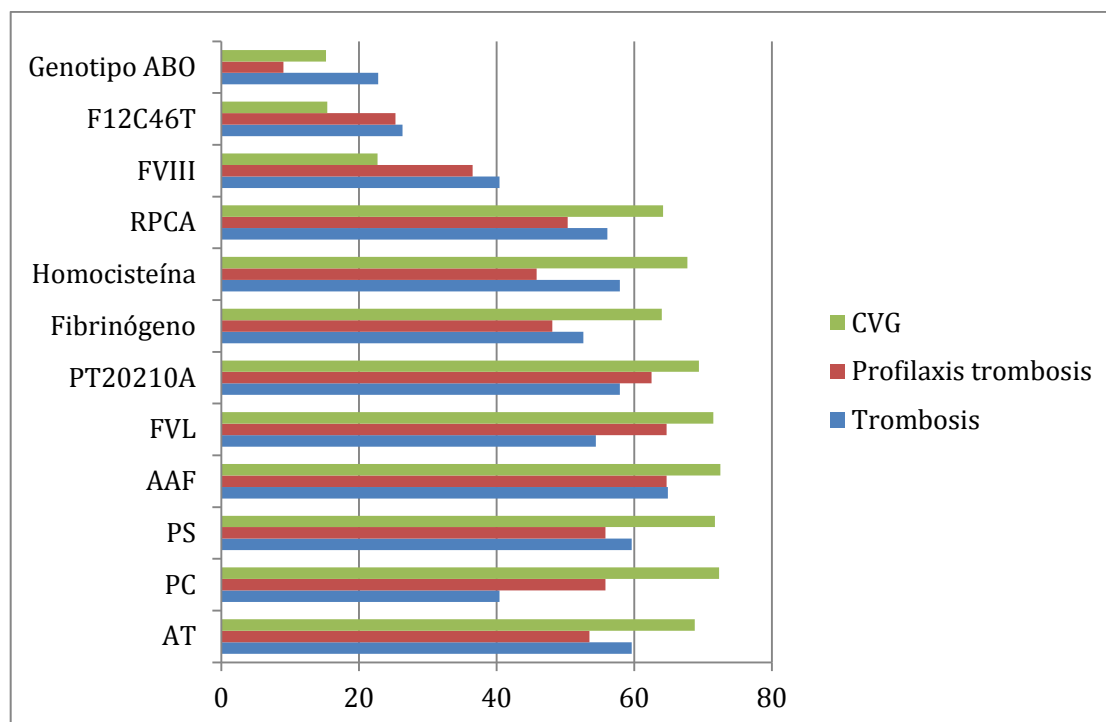


Figura 26: Tipos de defectos solicitados en el estudio de trombofilia, según el tipo de episodio

De las pacientes con estudio realizado el porcentaje de trombofilia positiva es mayor en el grupo de profilaxis de trombosis (59.0%) y el grupo de trombosis (47.1%), con respecto al grupo de CVG (21.1%) ( $p < 0.001$ ). Los resultados se muestran en la Figura 27. Se consideró estudio de trombofilia positivo si alguno de los factores incluido en el estudio básico (AT, PC, PS, FVL, PT20210A, AAF) era positivo.

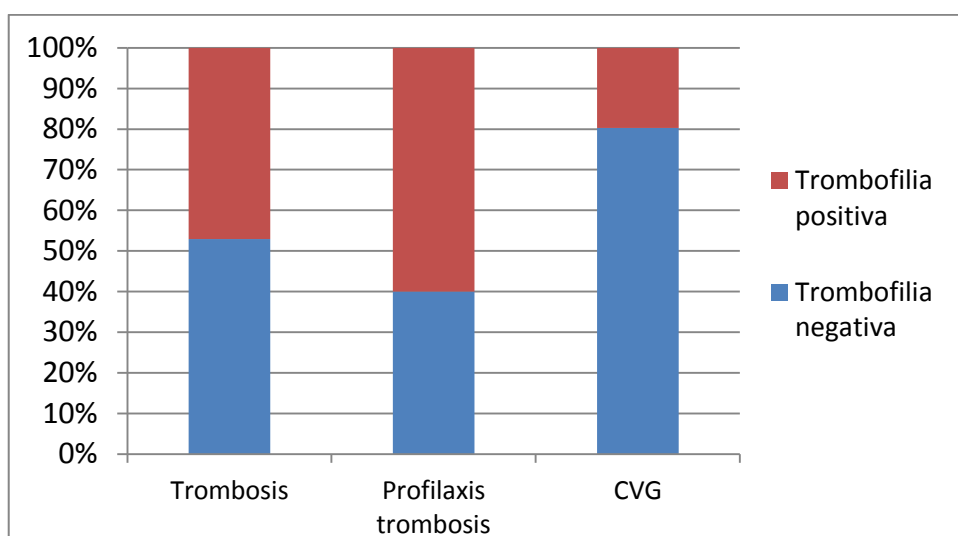


Figura 27: Resultado del estudio de trombofilia.

El tipo de defectos encontrados en los diferentes grupos se resume en la Tabla 30 y la Figura 28.

	GRUPO TROMBOSIS n(%)	GRUPO PROFILAXIS TROMBOSIS n(%)	GRUPO CVG n(%)
Déficit AT	1 (1.8)	3 (1.0)	4 (0.7)
Déficit PC	0 (0)	7 (2.4)	1 (0.2)
Déficit proteína S	2 (5.9)	20 (12.0)	15 (2.5)
FVL heterocigoto	3 (9.7)	56 (28.8)	13 (3.0)
FVL homocigoto	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
PT20210A heterocigoto	8 (24.2)	39 (20.8)	21 (5.0)
PT20210A homocigoto	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
F12C46T homocigoto	ND	3 (4.0)	7 (7.8)
AL o AAF positivos	6 (16.2)	26 (8.8)	39 (8.9)
Homocisteína elevada	1 (3.0)	4 (3.0)	8 (2.0)
Elevación FVIII	2 (8.7)	16 (14.8)	17 (12.9)
Genotipo ABO no-O	ND	14 (50)	23 (50)

Tabla 30: Distribución de los tipos de trombofilia por cohorte

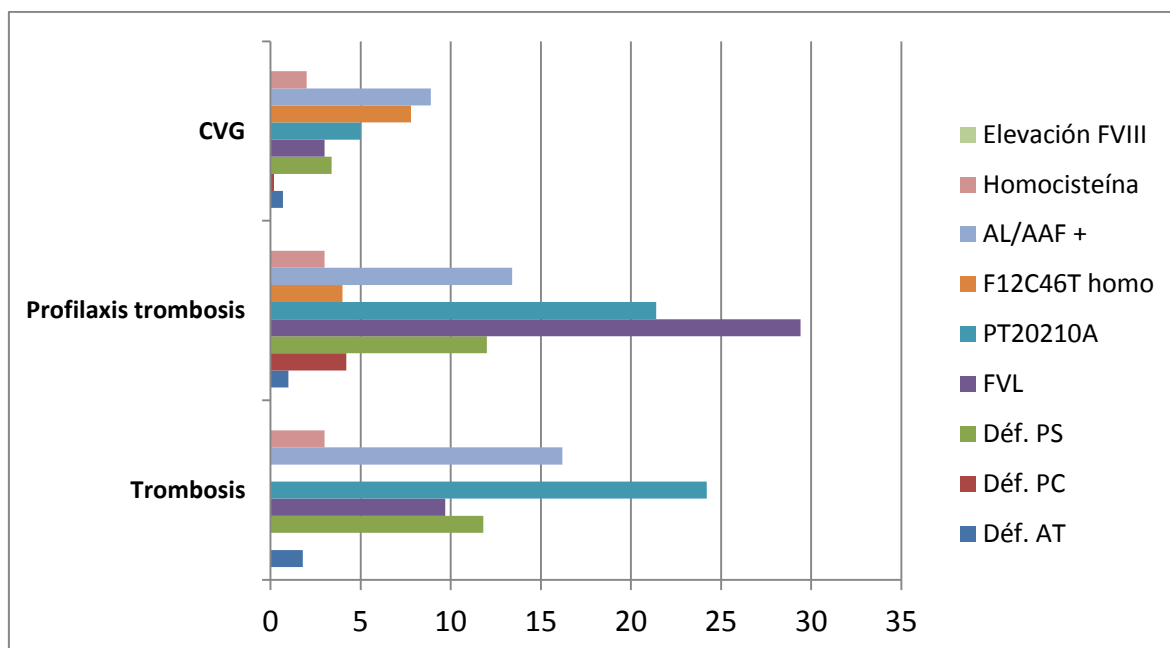


Figura 28: Tipos de trombofilia positiva en cada grupo

#### 4.4. TRATAMIENTO

Los tratamientos empleados en cada cohorte se muestran en la Figura 29. Mientras que en el grupo de trombosis y profilaxis de trombosis se empleó fundamentalmente HBPM sola, en la cohorte de profilaxis de CVG, el tratamiento más común fue HBPM junto con AAS.

La heparina más empleada fue la enoxaparina (54.9% de los casos), seguida de tinzaparina (35.4%) y bemiparina (7.7%). Se empleó nadroparina y dalteparina sólo en 1.4 y 0.4% de los episodios respectivamente. En un episodio (cohorte trombosis) se empleó HNF.

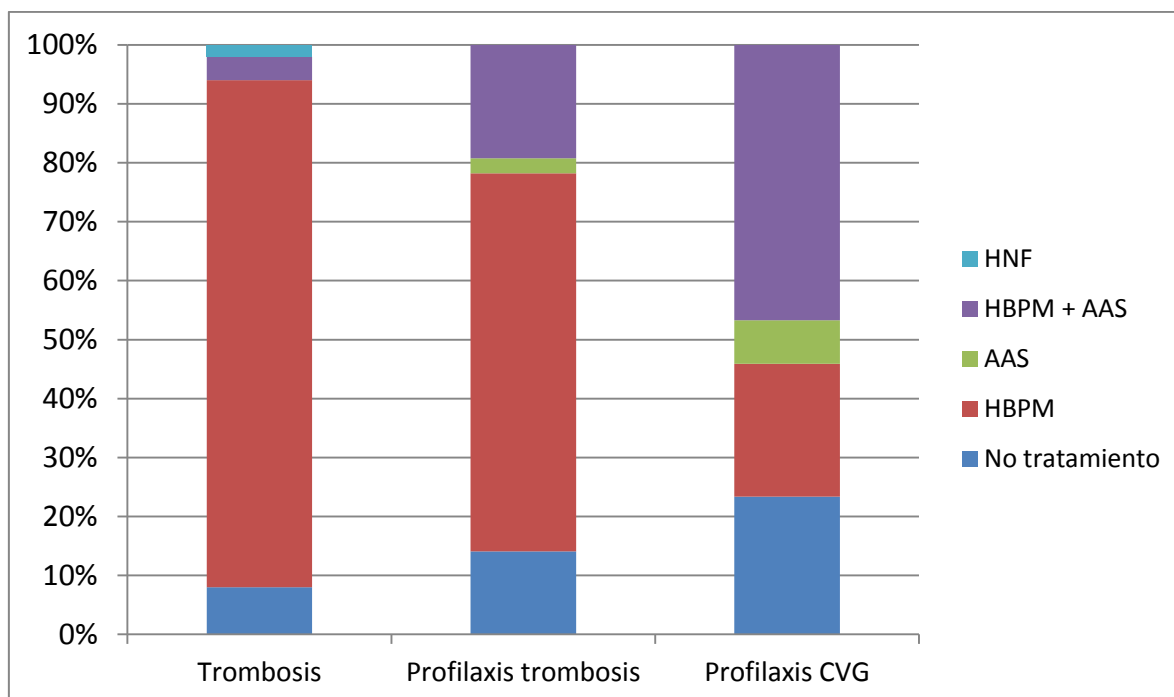


Figura 29: Tipo de tratamiento empleado.

En cuanto a seguridad y efectividad de los tratamientos, se registraron 8 episodios de hemorragia, de los cuales sólo dos fueron graves o clínicamente significativas. Los 8 casos de complicaciones hemorrágicas se relacionaron con el tratamiento antitrombótico: 7 con HBPM con o sin AAS y 1 con AAS solo. En dos casos las dosis eran terapéuticas, en uno intermedias y en cuatro profilácticas.

Sólo hubo dos nuevas trombosis, una en la cohorte de profilaxis de trombosis y la otra en la de profilaxis de CVG, ambas bajo tratamiento con HBPM:

- En el primer caso la paciente pertenecía al grupo de PROFILAXIS DE TROMBOSIS. Recibía HBPM a dosis terapéuticas desde el primer trimestre, tenía antecedentes de trombosis y trombofilia (heterocigota para FVL y déficit de PS). El episodio fue de TVP en EEII.
- El segundo episodio de trombosis registrado se produjo en el grupo de PROFILAXIS DE CVG, pese al tratamiento con HBPM profiláctica, sin AAS, en paciente con antecedente de pérdidas embrionarias de repetición y con elevación de FVIII en el estudio de trombofilia. La complicación fue arterial (AIT).



#### 4.5. RESULTADO DE LA GESTACIÓN EN PACIENTES CON CVG PREVIA

La gestación llegó a término en 228 de los 257 episodios de profilaxis de CVG (88.7%). Se produjo recidiva en 36 casos (14%). La distribución de las recidivas según el tipo de CVG se muestra en la Tabla 31. La tasa de recidiva más alta fue la de las pacientes con pérdidas fetales previas y EHTIE.

TIPO DE CVG	RESULTADO DE LA GESTACIÓN N(%)			
	PÉRDIDA EMBRIONARIA	PÉRDIDA FETAL	RCIU	EHTIE
PÉRDIDAS EMBRIONARIAS DE REPETICIÓN N=118	7 (5.9)	3 (2.5)	4 (3.4)	0 (0)
PÉRDIDAS FETALES N=81	0 (0)	12 (14.8)	1 (1.2)	0 (0)
PÉRDIDAS GESTACIONALES DE REPETICIÓN (EMBRIONARIAS Y FETALES) N=25	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
EHTIE N=8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (37.5)
EHTIE Y PÉRDIDAS EMBRIONARIAS DE REPETICIÓN N=3	1(33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EHTIE Y PÉRDIDAS FETALES N=5	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	1 (20.0)

Tabla 31: Resultado adverso de la gestación en el grupo de profilaxis de CVG

En este grupo el tipo de tratamiento empleado fue heterogéneo, aunque predominó el tratamiento con HBPM + AAS y sólo un 21% de las pacientes no recibieron ningún tipo de profilaxis antitrombótica (Figura 29). Se calculó la OR cruda para determinar el posible efecto del tratamiento sobre la recidiva de nuevas complicaciones. No hubo diferencias significativas en cuanto al resultado de la gestación en las mujeres tratadas con HBPM y las no tratadas, tampoco en las tratadas con AAS (Tabla 32).

		RESULTADO DE NUEVA GESTACIÓN: CVG		OR (IC 95%) p
		No	Si	
Tratamiento con HBPM	No	42 (85.7%)	7 (14.3%)	1.299 (0.530,3.179) P= 0.567
	Si	134 (82.2%)	29 (17.8%)	
Tratamiento con AAS	No	75 (88.2%)	10 (11.8%)	1.931 (0.878,4.226) P= 0.098
	Si	101 (79.5%)	26 (20.5%)	

Tabla 32: Recidiva de CVG, según el tratamiento recibido

Para evaluar el riesgo de recidiva en la cohorte de profilaxis de CVG, construimos diversos modelos de regresión logística condicionada, utilizando como variables potencialmente confusoras la edad, factores de riesgo cardiovascular, historia personal de trombosis y presencia de trombofilia. Ninguno de los modelos de regresión logística mostraron asociación entre las variables estudiadas y la recidiva de CVG.

## 5. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es el primer estudio observacional, multidisciplinar y multicéntrico realizado en España y Uruguay sobre complicaciones obstétricas relacionadas con la trombosis. El hecho de que se trate de un estudio sin intervención que muestra la actividad habitual en una consulta de Hemostasia especializada en complicaciones obstétricas, nos aporta una visión sobre la práctica clínica habitual en este campo. En nuestro país ya se publicó un estudio basado en un registro sobre trombosis gestacional <sup>59</sup>, pero no existe ningún registro multicéntrico en nuestro entorno que evalúe el manejo y profilaxis de complicaciones obstétricas de forma global.

Nuestros resultados muestran que el principal motivo de consulta fueron las CVG, bien para la realización de un estudio de trombofilia, bien para valorar la realización de profilaxis en un posterior embarazo (grupo profilaxis CVG). El siguiente motivo de consulta fue la valoración de tromboprofilaxis en mujeres con factores de riesgo y, por último, la causa menos frecuente fue la aparición de trombosis gestacional o en el puerperio. La trombosis gestacional supuso sólo un 5.5% de todas las consultas realizadas. Esta distribución es proporcional a la incidencia de estas complicaciones en la población gestante: mientras que la trombosis gestacional complica entre 0.49 y 1.72/1000 embarazos <sup>5, 55, 56</sup>, la aparición de CVP puede alcanzar hasta un 10% de las gestaciones <sup>80, 81, 82, 104</sup>.

Es conocido que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad. Estudios observacionales sobre complicaciones tromboembólicas (fundamentalmente venosas) en este período se han realizado en nuestro país <sup>59, 190</sup> y fuera de él <sup>4, 53, 55, 56, 60</sup>. El factor de riesgo más importante es el antecedente de trombosis. La trombofilia hereditaria y la adquirida (SAF) también se han postulado como importantes factores de riesgo y, por tanto, subsidiarios de realización de tromboprofilaxis. En el análisis llevado a cabo por Blanco-Molina *et al* <sup>59</sup> realizado en población española se objetivaba una prevalencia de trombofilia en mujeres con trombosis en el embarazo o puerperio de 41%, siendo los defectos más frecuentes el FVL y PT20210A, resultados similares a los encontrados en el presente trabajo. En nuestro grupo la prevalencia de trombofilia en mujeres con trombosis gestacional fue 47%. Este dato coincide con los de otros grupos en la literatura <sup>4, 191</sup>. El factor más prevalente fue la mutación

PT20210A, siendo el FVL en cuarto factor en frecuencia, por detrás de la presencia de AAF y el déficit de PS. Sería necesario corroborar estos datos con una muestra mayor.

El riesgo de trombosis en portadores de trombofilia genética aumenta durante el embarazo y puede ser hasta 34 veces mayor para pacientes homocigotas para la mutación del FVL <sup>162</sup>. Debido a este aumento de riesgo, se plantea la necesidad de realizar trombotoprofilaxis en mujeres con trombofilia en caso de gestación, aunque no hayan presentado episodios previos de ETEV.

Las guías clínicas difieren en la indicación de uso de trombotoprofilaxis y en el momento de inicio de la trombotoprofilaxis (ante o post-natal) <sup>6, 7</sup>. La decisión dependerá de una valoración clínica del riesgo trombótico y hemorrágico, pero también de la decisión de la paciente tras recibir la información adecuada. Eckman *et al* realizaron un estudio multicéntrico internacional en el que se valoraba de forma objetiva la decisión de recibir tratamiento o no por parte de este tipo de pacientes, en función de la información sobre el riesgo-beneficio <sup>192</sup>. El 72% de las pacientes consideradas de bajo riesgo decidieron recibir trombotoprofilaxis con HBPM. En nuestro análisis el 93% de pacientes con trombofilia conocida (de alto o bajo riesgo) con o sin trombosis previa recibieron trombotoprofilaxis antenatal, la mayoría (91%) con HBPM. De las pacientes sin trombofilia poco más del 10% no recibieron ningún tipo de tratamiento. Esto muestra que la tendencia en nuestro entorno es la de tratar. La tasa de complicaciones hemorrágicas fue muy baja, al igual que se describe en la literatura <sup>176, 177</sup>. Este puede ser uno de los motivos que justifiquen esta tendencia.

La relación entre la trombosis y trombofilia y las CVG ha tomado gran interés en las últimas décadas. Este tipo de complicaciones son relativamente frecuentes. Esto, unido a la ansiedad y preocupación que produce en las pacientes el hecho de no encontrar una causa en más de la mitad de los casos, ha impulsado la realización de múltiples estudios. La asociación probada de las CVG con el SAF, que se trata de una patología protrombótica adquirida, hizo plantear la hipótesis de una posible relación de la trombofilia hereditaria y este tipo de complicaciones <sup>145</sup>.

Algunos trabajos han encontrado una asociación con algunas de estas complicaciones y la presencia de trombofilia, aunque la asociación es débil, sobre todo para las pérdidas gestacionales precoces <sup>162</sup>. Por este motivo, algunas guías desaconsejan la realización de estudios de trombofilia en estas pacientes y únicamente recomiendan la realización de un estudio de SAF <sup>6</sup>. Pese a estas recomendaciones, en nuestro entorno la realización de estudios de trombofilia en mujeres con CVG es una práctica generalizada. En nuestra serie en el grupo de CVG fue en el que se realizó mayor número de estudios de trombofilia (82.6%), incluso más que en el grupo de pacientes con trombosis gestacional. Los defectos estudiados fueron similares a los estudiados en pacientes con trombosis y resultaron positivos en el 21% de las pacientes. En cuanto a qué defectos predominó en cada grupo, en el grupo de trombosis fueron los esperados (PT20210A, FVL y ACL/AAF). En el grupo de CVG la prevalencia de trombofilia clásica (FVL, PT20210A y los déficits de anticoagulantes naturales) se asemeja a la distribución en la población general, con cierto aumento de prevalencia del déficit de AT y PS y PT20210A. Pero los defectos más prevalentes, además de la presencia de AAF/ACL fueron la elevación del factor VIII, el genotipo ABO no-O y la mutación F12C46T en homocigosis. Estos resultados deben ser interpretados con precaución, puesto que no a todas las pacientes se les realizó estas determinaciones y sólo al 17% de las pacientes con CVG se les realizó un estudio ampliado. Aun así, pueden incidir en la necesidad de realizar estudios personalizados, en función del tipo de patología (trombosis venosa, arterial, CVG...) y no estudios estándar, con factores que fundamentalmente se han estudiado en ETEV. Estos resultados abren la puerta a la posibilidad realizar futuros estudios que aclaren si estas pacientes tienen un perfil de riesgo diferente al de pacientes con ETEV y será necesario en un futuro realizar un estudio de trombofilia específico.

En cuanto al manejo terapéutico, la HBPM y el AAS se han empleado en la profilaxis de las CVG, pese a la ausencia de estudios aleatorizados bien diseñados que demuestren el beneficio claro de estos fármacos, excepto en pacientes con SAF. En nuestra población el empleo de profilaxis antitrombótica en casi el 90% de las pacientes con antecedentes de CVG, el tratamiento con HBPM supuso un 69% del total, en más de la mitad de los casos asociada a AAS. El grupo tratado sólo con AAS fue el más pequeño y

supuso un 7.4% del total. Pese a que la literatura apunta a un mayor beneficio de la HBPM en las pérdidas gestacionales tardías <sup>14</sup>, el manejo no difirió con respecto al de las pérdidas embrionarias de repetición, en el que el uso de HBPM y/o AAS (sobre todo en ausencia de trombofilia) es controvertido. Al analizar el posible efecto protector de la HBPM en el resultado de la nueva gestación en mujeres del grupo de profilaxis de CVG, no se encontraron diferencias significativas. Es difícil extraer conclusiones de estos resultados, puesto que sólo un 18% de pacientes no recibieron tratamiento con HBPM. Dado que el nivel de recurrencias fue muy bajo tampoco pudimos realizar análisis separados en los diferentes tipos de CVG, puesto que según la literatura, las pérdidas embrionarias de repetición (nuestro grupo más numeroso) son las que probablemente se beneficien poco o nada de la realización de profilaxis antitrombótica <sup>193, 194, 195</sup>. Sería recomendable realizar ensayos clínicos randomizados separando los diferentes grupos de pacientes con antecedentes de CVG con y sin trombofilia para poder confirmar estos resultados, pero la dificultad de reclutamiento en este tipo de pacientes supone un problema para la realización de estudios de calidad en este tipo de pacientes.

Las recomendaciones en cuanto a profilaxis de trombosis en el embarazo y puerperio y de CVG se basan fundamentalmente en estudios observacionales y recomendaciones de expertos, con poca información procedente de ensayos clínicos aleatorizados, debido a la dificultad de reclutamiento que hacen difícil la extracción de conclusiones de los mismos <sup>196</sup>. Los meta-análisis, basados en estudios observacionales, han conseguido analizar un mayor número de pacientes y son los estudios con mayor evidencia científica y que nos han aportado la mayor información en este campo. Estudios prospectivos que estratifiquen las complicaciones placentarias y las alteraciones de la hemostasia sistémicas, según los conocimientos actuales, pueden impactar en un mejor manejo de las gestaciones de riesgo y nos ayudarán a diseñar una estrategia adecuada para este tipo de pacientes.

Nuestro trabajo es el primero en nuestro país que aporta información sobre la prevalencia de trombofilia en mujeres con CVG y la realización de tromboprofilaxis durante la gestación para la prevención de este tipo de complicaciones y de la

trombosis. Pese a que el número de pacientes no ha sido suficiente para extraer conclusiones sobre la efectividad de estos tratamientos, nos aporta información muy valiosa sobre la práctica clínica habitual y la necesidad de crear protocolos y guías de actuación propias basadas en la evidencia disponible.



## **5. CONCLUSIONES**

– **Tipo de análisis de trombofilia realizado en mujeres con trombosis y CVG en nuestro entorno:**

En nuestro entorno se realiza un estudio de trombofilia en casi 2/3 de las pacientes con trombosis gestacional y más del 80% de mujeres con CVG. El estudio de trombofilia realizado en ambos grupos no difiere en cuanto a los factores estudiados.

– **Prevalencia de trombofilia en CVG y trombosis:**

Existe una clara diferencia en cuanto a la prevalencia de los defectos encontrados en los grupos de trombosis y CVG, por lo que probablemente el estudio de trombofilia a realizar debería ser diferente en ambos grupos.

Al igual que en otro tipo de trombosis, el 50% de trombosis gestacionales presentan un estudio de trombofilia positivo, siendo el factor más prevalente la mutación PT20210A y el FVL heterocigotos y la presencia de ACL o AAF.

En el grupo de CVG, la positividad de los estudios de trombofilia que se realizan sólo alcanza el 20%. Los factores más prevalentes en este grupo son la elevación del FVIII y el genotipo ABO no-O, seguido de la presencia de ACL o AAF, la mutación F12C46T en homocigosis, y la mutación PT20210A heterocigota.

– **Tratamiento antitrombótico en profilaxis de trombosis y CVG:**

Se realiza profilaxis con HBPM o HBPM y AAS en 80% de mujeres con riesgo de trombosis durante el embarazo y 70% de pacientes con antecedente de CVG. Las pacientes con trombofilia positiva recibieron más tratamiento con HBPM que las pacientes con trombofilia negativa en ambos grupos.

– **Seguridad y eficacia de los tratamientos antitrombóticos realizados:**

Tanto la HBPM como el AAS son fármacos seguros durante el embarazo. La tasa de complicaciones hemorrágicas fue inferior al 1%. En cuanto a la efectividad no se pudo extraer conclusiones en el grupo de profilaxis de trombosis, debido a la baja tasa de aparición de eventos tromboembólicos en este grupo (1 evento/312 pacientes). En cuanto a la profilaxis de CVG, el uso de

HBPM y/o AAS no mostró beneficio en cuanto a la tasa de recurrencias de estas complicaciones. Serían necesarios estudios con mayor número de pacientes y con estratificación del riesgo de estas pacientes, en función de la presencia de trombofilia y el tipo de CVG para poder obtener futuras conclusiones.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre la mortalidad materna. [Online].; 2014. Available from: HYPERLINK "http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/.2014"  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/.2014> .
2. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance United States 1991-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003; 52(2): p. 1-8.
3. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15; 143(10): p. 697-706.
4. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May; 194(5): p. 1311-5.
5. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium-an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77: p. 170-173.
6. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2 Suppl): p. 691S-736S.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. 2015 April.
8. Grandone E, Tomaiuolo M, Colaizzo D, Ames PR, Margaglione M. Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Oct; 35(7): p. 630-43.
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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.
10. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010 Oct; 376(9751): p. 1498-509.
11. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, Pietra D, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood.* 2010 Jul 15; 110(2): p. 485-9.
12. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, Radaelli F, Ciancia R, Specchia G, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol.* 2009 Oct; 84(10): p. 636-40.
13. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of

- prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010 Jun 15; 7(6): p. e1000292.
14. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Fabbro-Peray P, Balducchi JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014 Jun 16; 123(3): p. 414-21.
  15. Macklin R. Reversing the presumption: the IOM report on women in health research. *J Am Med Wom Assoc.* 1994; 49(4): p. 11-6.
  16. McCarthy CR. Historical background of clinical trials involving women and minorities. *Acad Med.* 1994; 69(9): p. 695-8.
  17. Davidson CJ, Hirt RP, Lal K, Snell P, Elgar G, Tuddenham EG, et al. Molecular evolution of the vertebrate blood coagulation network. *Thromb Haemost.* 2003 Mar; 89(3): p. 420-8.
  18. Ellery PE, Maroney SA, Cooley BC, Luyendyk JP, Zogg M, Weiler H, et al. A balance between TFPI and thrombin-mediated platelet activation is required for murine embryonic development. *Blood.* 2015 Jun 25; 125(26): p. 4078-84.
  19. Kashif M, Isermann B. Role of the coagulation system in development. *Thromb Res.* 2013 Jan; 131 Suppl 1: p. S14-7.
  20. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998 May 15; 91(10): p. 3527-61.
  21. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluff C. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(6): p. 605-18.
  22. Pujol-Moix N, Díaz-Ricart M, Serradell M, Escolar G, Ordinas A, De Castellarnau C, et al. Composición química y funciones de las plaquetas. In N PM. *Trombocitopenias.* Madrid: Ed. Harcourt; 2002. p. 11-38.
  23. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997; 77(3): p. 408-23.
  24. Nicolaes GA, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Apr; 22(4): p. 530-8.
  25. García de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007 Sep; 98(3): p. 543-56.
  26. Mosnier LO, Meijers JC, Bouma BN. The role of protein S in the activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2001 Oct; 86(4): p. 1040-6.
  27. Wood JP, Ellery PE, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood.* 2014 May 8; 123(19): p. 2934-43.
  28. Almasly L, Soria JM, Souto JC, Warren DM, Buil A, Borrell M, et al. A locus on chromosome 2 influences levels of tissue factor pathway inhibitor: results from the GAIT study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Jul; 25(7): p. 1489-92.
  29. Bladbjerg EM, de Maat MP, Christensen K, Bathum L, Jespersen J, Hjelmberg J. Genetic influence on thrombotic risk markers in the elderly - a Danish twin study. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar; 4(3): p. 599-607.
  30. Morange PE, Renucci JF, Charles MA, Aillaud MF, Giraud F, Grimaux M, et al. Plasma levels of free and total TFPI, relationship with cardiovascular risk factors

- and endothelial cell markers. *Thromb Haemost.* 2001 Jun; 85(6): p. 999-1003.
31. Prisce D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica.* 2005; 1(10): p. 1-5.
  32. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984; 52: p. 176-82.
  33. Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastre B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets.* 2010; 21 (8): p. 587-595.
  34. Parra J, Badell I. Trombocitopenias en la mujer gestante, en el feto y en el recién nacido. In N PM. *Trombocitopenias.* Madrid: Ed. Harcourt; 2002. p. 383-7.
  35. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica.* 2005; 10(1): p. 1-5.
  36. McRae KR. Thombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program.* 2010;: p. 397-402.
  37. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 1986 Oct; 68(4): p. 881-5.
  38. Cumming AM, Tait RC, Fildes S, Yoong A, Keeney S, Hay CR. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol.* 1995 Jul; 90(3): p. 725-7.
  39. Comeglio P, Fedi S, Liotta AA, Cellai AP, Chiarantini E, Prisco D, et al. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb Res.* 1996 Nov 1; 84(3): p. 199-202.
  40. Aharon A, Brenner B, Katz T, Miyagi Y, Lanir N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb Haemost.* 2004 Ocy; 92(4): p. 776-86.
  41. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood.* 1987 Feb; 69(2): p. 460-6.
  42. Hellgren M. Haemostasis during normal pregnancy. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29(2): p. 125-130.
  43. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 1995 Jun 1; 78(5): p. 399-405.
  44. Lala PK, Lee BP, Xu G. Human placental trophoblast as an in Vitro model for tumor progression. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002 Feb; 80(2): p. 142-9.
  45. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol.* 2011; 210(1): p. 5-14.
  46. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation and in pathological states. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(1): p. 111-7.
  47. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999 Apr; 353(9159): p. 1167-73.

48. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001 Jul; 86(1): p. 92-103.
49. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1990 Nov; 323(22): p. 1512-6.
50. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1): p. I9-16.
51. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1): p. I4-8.
52. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG), Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jun; 90(6): p. 648-53.
53. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Dogen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr; 6(4): p. 632-7.
54. Knight M, UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008 Mar; 115(4): p. 453-61.
55. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy; a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012 Feb; 156(3): p. 366-73.
56. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J.* 1996 Jun; 41(3): p. 83-6.
57. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 193(1): p. 216-9.
58. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999 Apr; 54(4): p. 265-71.
59. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2007 Feb; 97(2): p. 186-90.
60. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002 Aug 1; 100(3): p. 1060-2.
61. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Sep; 25(9): p. 1992-7.
62. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood.* 2009 May 21; 113(21): p. 5314-22.
63. Lanska DJ KR. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and



- puerperium. *Neurology*. 1998 Dec; 51(6): p. 1622-8.
64. Mas JL, Lamy C. Stroke in pregnancy and puerperium. *J Neurol*. 1998 Jun-Jul; 6-7(245): p. 305-13.
65. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996 Sep; 335(12): p. 768-74.
66. Martí E, Santamaría A, Mateo J, Tolosa A, Querol L, Viscasillas P, et al. Carotid thrombosis after in vitro fertilization: a relatively new thrombotic complication in women. *Br J Haematol*. 2008 Jun; 141(6): p. 897-9.
67. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev*. 1997 Jun; 11(2): p. 72-9.
68. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Apr; 29(2): p. 175-84.
69. Greer IA, Brenner B, Gris JC. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol*. 2014 Jun; 165(5): p. 585-99.
70. Kovo M, Schreiber L, Bar J. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. *Thromb Res*. 2013 Jun; 131 Suppl 1: p. S18-21.
71. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med*. 2003 Mar; 9(3): p. 331-7.
72. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988 Jul 28; 319(4): p. 189-94.
73. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a Committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan; 99(1): p. 63.
74. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al. ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod*. 2015 Mar; 30(3): p. 495-8.
75. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. Fetal growth and development. In Cunningham FG LKBS. *Williams Obstetrics*. New York: McGraw-Hill; 2010. p. cap 4.
76. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 118(6): p. 1402-8.
77. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24. 2011 Feb; 78(2): p. 179-90.
78. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov; 98(5): p. 1103-11.
79. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline. N°17. 2011 Apr.

80. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Mar; 41(1): p. xi-xiii.
81. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006 Aug; 12;368(9535): p. 601-11.
82. Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Mar; 41(1): p. 157-66.
83. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ.* 1989 Aug 26; 299(6698): p. 541-5.
84. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 Jun 24; 320(7251): p. 1708-12.
85. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Mar 21; 39(1): p. 31-6.
86. Pellestor F. Frequency and distribution of aneuploidy in human female gametes. *Hum Genet.* 1991 Jan; 86(3): p. 283-8.
87. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril.* 1996 Jul; 66(1): p. 24-9.
88. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010; 93(4): p. 1234-43.
89. Hodes-Wertz B, Grifo J, Ghadir S, Kaplan B, Laskin CA, Glassner M, et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertil Steril.* 2012 Sep; 98(3): p. 675-80.
90. ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2008 Jul-Aug; 14(4): p. 293-307.
91. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 3367650: p. 924-926.
92. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003 Mar 15; 361(9361): p. 901-8.
93. Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezel M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstet Gynecol.* 2008 Mar; 111(3): p. 710-4.
94. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta.* 2001 May; 22(5): p. 405-11.
95. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol.* 1994 Aug; 84(2): p. 294-7.
96. Hardy K, Hardy PJ. 1st trimester miscarriage: four decades of study. *Transl Pediatr.* 2015 Apr; 4(2): p. 189-200.
97. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol.* 2002 Feb; 26(1): p. 70-4.

98. Benkhalifa M, Kasakyan S, Clement P, Baldi M, Tachdjian G, Demirel A, et al. Array comparative genomic hybridization profiling of first-trimester spontaneous abortions that fail to grow in vitro. *Prenat Diagn.* 2005 Oct; 25(10): p. 894-900.
99. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, Timmer A, Veeger NJ, Ravisé JM, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol.* 2008 Apr; 111(4): p. 865-74.
100. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct 614-20; 80(4).
101. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996 Apr; 87(4): p. 489-93.
102. Rai R, Regan L, Hadley E, Dave M, Cohen H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance. *Br J Haematol.* 1996 Feb; 92(2): p. 489-90.
103. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Bréart G. Risk factors for 14-21 week abortions: a case-control study in Europe. The Europop Group. *Hum Reprod.* 2000 Nov; 15(11): p. 2426-32.
104. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun; 33(3): p. 130-7.
105. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010 Aug 21; 376(9741): p. 631-44.
106. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May; 36(5): p. 416-41.
107. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19; 353: p. i1753.
108. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2:CD004659.
109. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet.* 1994; 343: p. 619-29.
110. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: p. 402-14.
111. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguère Y, Vainio M, Bakhti A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 31: p. 141-6.
112. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. RCOG Press. 2010 Aug.

113. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. Excellence: Guidance. 2010.
114. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987; 65(5): p. 663-737.
115. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus.. Green-top Guideline. N°31. 2nd Edition. 2013 Feb.
116. Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 May; 21(5): p. 419-22.
117. Marsál K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr; 14(2): p. 127-35.
118. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006 Oct; 108(4): p. 1005-16.
119. Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Jun 1; 126(2): p. 160-4.
120. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost.* 1996 Nov; 76(5): p. 651-62.
121. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost.* ; 76(6): p. 824-34.
122. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965 Jun 15; 13.
123. Astrup T. The Haemostatic balance. *Thromb Diath Haemorrh.* 1958 Sep 1; 2(3-4): p. 347-57.
124. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Feb 1; 90(3): p. 1004-8.
125. Hughes GR, Harris EN, Gharavi AE. The syndrome of thrombosis, abortion, and neurological disease. *Contrib Nephrol.* 1984; 43: p. 9-11.
126. Hughes GR. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1985; 3(4): p. 285-286.
127. Hughes GR, Asherson RA, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: linking many specialties. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48(5): p. 355-356.
128. Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010; 19(4): p. 424-7.
129. Asherson RA, Cervera R, DE Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003; 12(7): p. 530-534.
130. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum*

- Dis. 2015 Jun; 74(6): p. 1011-8.
131. Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*. 2011; 5(2): p. 41-53.
  132. de Laat B, Wu XX, van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*. 2007 Feb; 109(4): p. 1490-4.
  133. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2001 Jul; 86(1): p. 104-11.
  134. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis*. 2013; 516420.
  135. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994 May 5; 369(6475): p. 64-7.
  136. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15; 88(10): p. 3698-703.
  137. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost*. 1990 Apr 12; 63(2): p. 319-20.
  138. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost*. 1994 Jun; 71(6): p. 799-800.
  139. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46CT polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004; 91: p. 899-904.
  140. Franco RF, Reitsma PH, Lourenco D, Maffei FH, Morelli V, Tavella MH, Araujo AG, et al. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the aetiology of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999; 81: p. 676-9.
  141. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR. The 46C-->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Mar; 3(3): p. 597-9.
  142. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quéré I, Dauzat M, Marès P, Gris JC. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr; 5(4): p. 700-7.
  143. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in-effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995; 345: p. 152-155.
  144. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013 Jun 26; 11: p. 154.

145. Domingues V, Magder LS, Petri M. Assessment of the independent associations of IgG, IgM and IgA isotypes of anticardiolipin with thrombosis in SLE. *Lupus Sci Med.* 2016; 3: p. e000107.
146. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct; 73(4)(1042-8).
147. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7; 340(1): p. 9-13.
148. Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol.* 1992 Jun; 22(1): p. 1-14.
149. Sthoeger ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jul 15; 90(14): p. 6464-7.
150. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus.* 2003; 12(7): p. 535-8.
151. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Oct 8; 41(3): p. 179-86.
152. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Dec; 169(6): p. 1403-6.
153. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, McNally T, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995 Aug; 10(8): p. 2001-5.
154. Lockshin MD, Qamar T, Druzin ML, Goei S. Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. *J Rheumatol.* 1987 Apr; 14(2): p. 259-62.
155. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod.* 1995 Dec; 10(12): p. 3301-4.
156. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1993 Nov; 60(5): p. 820-5.
157. Fatini C, Gensini F, Battagliani B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000 Oct; 11(7): p. 657-62.
158. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996 Oct 5; 348(9032): p. 913-6.
159. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study.

- Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jun; 132(2): p. 171-96.
160. Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor XIII as a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001 May; 75(5): p. 916-9.
161. Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril.* 2003 Sep; 80(3): p. 590-4.
162. Inuma Y, Sugiura-Ogasawara M, Makino A, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K. Coagulation factor XII activity, but not an associated common genetic polymorphism (46C/T), is linked to recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2002 Feb; 77(2): p. 353-6.
163. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Krugluger W, Dossenbach MR, Oberkanins C, Huber J, et al. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004 Apr; 91(4): p. 694-9.
164. Malekasgar AM. ABO blood group prevalence in spontaneously repeated abortion. *Turk J Haematol.* 2004 Dec; 21(4): p. 181-7.
165. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Jun; 9(3): p. 219-25.
166. Clark P, Wu O. ABO(H) blood groups and pre-eclampsia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008 Sep; 100(3): p. 469-74.
167. Witsenburg CP1, Rosendaal FR, Middeldorp JM, Van der Meer FJ, Scherjon SA. Factor VIII levels and the risk of pre-eclampsia, HELLP syndrome, pregnancy related hypertension and severe intrauterine growth retardation. *Thromb Res.* 2005; 115(5): p. 387-92.
168. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. PARIS Collaborative Group Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007; 369(9575): p. 1791-1798.
169. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(6): p. 1623-1630.
170. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
171. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Petreson RG, Jonson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol.* 1981; 58 Suppl:S52-6.
172. Ayala DE1, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013 Mar; 30(1-2): p. 260-79.
173. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; (2):CD002859.
174. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin #68:

- Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov; 106(5 Pt 1): p. 1113-21.
175. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod.* 1997; 12: p. 1567-72.
176. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage – an aspirin a day? *Human Reprod.* 2000; 15: p. 2220-3.
177. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost.* 2011 Feb; 105(2): p. 295-301.
178. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG.* 2001 Nov; 108(11): p. 1134-40.
179. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999 May; 81(5): p. 668-72.
180. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005 106(2);: p. 401–407.
181. Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, Hodsman A, Kovacs MJ, Clement AM et al. TIPPS investigators Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2007 5(8);: p. 1600–1606.
182. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE clinical guideline 92. 2010.
183. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: p. 905–12.
184. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: p. 595–9.
185. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 169: p. 223–9.
186. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013 121;: p. 3953–61.
187. Won HS, Kim DY, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J.* 2011; 41: p. 23–7.
188. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, et al.; EThIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost.* 2007; 98: p. 1237–45.



189. Krafft A. The problem of risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Haemost.* 2007; 98: p. 155–6.
190. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001 108;: p. 56–60.
191. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res.* 2007; 120: p. 505–9.
192. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: p. 104–10.
193. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008 Nov-Dec; 14(6): p. 623-45.
194. Tersigni C, Marana R, Santamaria A, Castellani R, Scambia G, Simone ND. In vitro evidences of heparin's effects on embryo implantation and trophoblast development. *Reprod Sci.* 2012 May; 19(5): p. 454-62.
195. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology.* 2010 Feb; 49(2): p. 281-8.
196. D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M, Tersigni C, Di Simone N. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci.* 2011 Jul; 18(7): p. 602-13.
197. Gris J-C, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004; 103: p. 3695-9.
198. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J; LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb; 3(2): p. 227-9.
199. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, ET AL; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010 Feb; 103(2): p. 306-11.
200. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000 Feb; 342(6): p. 374-80.
201. Eckman MH, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Ebrahim S, Tikkinen KA, Lopes LC, et al. Women's values and preferences for thromboprophylaxis during pregnancy: a comparison of direct-choice and decision analysis using patient specific utilities. *Thromb Res.* 2015 Aug; 136(2): p. 341-7.

202. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010 May; 115(21): p. 4162-7.
203. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2006 Aug; 86(2): p. 362-6.
204. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Apr; 362(17): p. 1586-96.
205. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May; 12(5).
206. Davie EW, Fujikawa K, Kissiel W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance and regulation. *Biochemistry*. 1991; 30: p. 10363-70.
207. Kingdom JC1, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood*. 2011 Nov 3; 118(18): p. 4780-8.
208. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. [Online].; 2013. Available from: HYPERLINK "[http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631_eng.pdf)" [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631_eng.pdf) .
209. Larsen TB1, Johnsen SP, Gislum M, Møller CA, Larsen H, Sørensen HT. ABO blood groups and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. A population-based, nested case-control study. *J Thromb Haemost*. 2005 Feb; 3(2): p. 300-4.

## **7. ANEXOS**