

Olivia Lafalla Bernad

Modelo predictivo de complicaciones vasculares gestacionales

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Lou Mercadé, Ana Cristina
Borque Fernando, Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

MODELO PREDICTIVO DE COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES

Autor

Olivia Lafalla Bernad

Director/es

Lou Mercadé, Ana Cristina
Borque Fernando, Ángel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016



Universidad Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**MODELO PREDICTIVO DE
COMPLICACIONES VASCULARES
GESTACIONALES**

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. Ana Cristina Lou Mercadé.

Dr. Ángel Borque Fernando.

DOCTORANDA:

Olivia Lafalla Bernad.

Zaragoza, Octubre 2015.



Departamento de
Cirugía, Ginecología
y Obstetricia
Universidad Zaragoza

Dña. Ana Cristina Lou Mercadé, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, Profesora asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que D^{ña}. Olivia Lafalla Bernad, Licenciada en Medicina y Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, ha realizado bajo mi supervisión y dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado: *MODELO PREDICTIVO DE COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES*, y reúne las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor. Revisada la misma, la considero apta para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expido el presente certificado el de Octubre de 2015.

Fdo.: Dra. Ana Cristina Lou Mercadé.



Departamento de
Cirugía, Ginecología
y Obstetricia
Universidad Zaragoza

D. Ángel Borque Fernando, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Jefe de Sección de la Unidad de Próstata del Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que D^{ña}. Olivia Lafalla Bernad, Licenciada en Medicina y Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, ha realizado bajo mi supervisión y dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado: *MODELO PREDICTIVO DE COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES*, y reúne las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor. Revisada la misma, la considero apta para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expido el presente certificado el de Octubre de 2015.

Fdo.: Dr. Ángel Borque Fernando

A mi padre.

¡ Papi, papi, lo hemos conseguido !

"La verdad se encuentra en la simplicidad, y no en la multiplicidad ni la confusión de las cosas."

Sir Isaac Newton.

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han influido y contribuido a la realización de esta tesis doctoral, cada una a su manera. A todas ellas les estoy agradecida de todo corazón, pero quiero que conste expresamente el apoyo y el trabajo de las siguientes personas:

- A mis padres, por su cariño infinito, su apoyo incondicional, por inculcarme el espíritu de esfuerzo, por todo a lo que han tenido que renunciar para que yo esté donde estoy ahora y por enseñarme a disfrutar de cada una de las pequeñas cosas de la vida.
- A Manu, mi gran amor, mi partícula de felicidad, por darme todo su cariño, su paz, su apoyo y por compartir conmigo nuestra vida.
- A Manolo, Olmos, Tata Merche y Antonio, mi otra familia, por su acogida, por su cariño y por todo su apoyo.
- A Ana Cris y a Ángel, los mejores directores de tesis que he podido tener, mi familia adoptiva, por su ayuda inconmensurable, por su cariño, por su paciencia, por la de sus pequeños Jorge, Jaime e Irene cuando secuestraba a sus padres, por animarme a seguir y seguir en los momentos de frustración, en definitiva, por conseguir que mi empeño en hacer la tesis por fin haya culminado con este libro. Por presentarme a Luis.
- A Luis, que siendo el número uno a nivel mundial en los modelos predictivos, accedió a ayudarnos con esta tesis, que me ha enseñado desde cero toda la estadística necesaria para realizar esta tesis, por su paciencia, por su dedicación, por su rapidez, por su disponibilidad y por su apoyo a este trabajo.
- A los profesores D. Ernesto Fabre y a Dña. Pilar Pérez Hiraldo, cuyas lecciones en la Universidad despertaron mi pasión por la especialidad y posteriormente me enseñaron y dieron todo su apoyo durante la Residencia.
- Al Dr. Miguel Díaz que además de ser mi tutor durante la residencia, junto a mi querido el Dr. Alejandro Sanz, me dejó disponer de la base de datos de su consulta de esterilidad para poder completar la recogida de datos de esta tesis.
- A la Dra. Rosa Cornudella que nos apoyó desde el primer momento con la tesis y que ha colaborado con las partes más hematológicas en las que necesitábamos asesoramiento.
- A Raquel García, Cristina Paules y Elena Gascón, mis “Rs” pequeñas, que colaboraron con la recogida de datos de la tesis, con la captación de pacientes, compartimos muchas cosas y me dieron todo su cariño mientras la elaboraba. Aunque he querido agradecer una participación especial en la tesis de tres de mis “Rs” pequeñas también les tengo mucho cariño, me han ayudado y quiero que aparezcan en este apartado las otras “pequeñitas”: Esther Moreno y Silvia Cañizares.
- A Mamen Pérez-Serrano, mi “coR”, amiga, compañera de fatigas, por todo lo que hemos vivido juntas, por todo lo que me ha ayudado, por su compañía y su cariño.
- A mis “Rs” mayores, amigas y los mejores compañeros del mundo, que tanto me han enseñado, que han luchado por mí y a los que quiero como hermanos mayores, Beatriz Vicente y Pilar Bejarano, M^a José Boillos, Néstor Herráiz, Marta Garcés y Patricia Bretón.
- A todos mis adjuntos de la residencia, en especial a mi amiga Belén Carazo, mi asesora especial.
- A mis amigas, Jessica Palacio, Elena Lambán, Laura Jarauta, Raquel Garcés, Laura Gil, Cris Ferrer e Irene Coscollar, “las hormiguitas”, que poco a poco con todo nuestro esfuerzo hemos ido saliendo adelante y consiguiendo nuestros objetivos, por quererme y por apoyarme.
- A mis compañeros de trabajo, a mi familia laboral, Ana Vela, Beatriz Obón, Jose Manuel Ramón y Cajal, Leyre Ruiz, Javier Pérez, Mónica Hernández, Cristina Abad, Jessica Vega, Yasmina José y también

a los que se fueron de Huesca pero compartieron parte del tiempo de elaboración de esta tesis, por todo su cariño y ánimos para terminarla.

- A todas las enfermeras del cuarto de exploración y del control de obstetricia de la 4ª planta del HCU Lozano Blesa por las extracciones de sangre y por animar a las pacientes a participar en el estudio.
- A la responsable del Servicio de Archivos y Documentación del Hospital, por entregarme todos los listados de pacientes que necesité para la tesis.
- A todas las personas del laboratorio de Hematología y de Inmunología del HCU por la sobrecarga de trabajo que este proyecto haya podido suponerles.
- A todas las pacientes que han decidido participar en el estudio y lo han hecho posible.

“Si he visto más allá, es porque logré pararme sobre hombros de gigantes.”

Sir Isaac Newton.

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

**MODELO PREDICTIVO DE
COMPLICACIONES VASCULARES
GESTACIONALES**

DOCTORANDA:

Olivia Lafalla Bernad

1	Índice	
1	Índice	17
2	Tabla de abreviaturas	21
3	Relación de tablas	23
4	Relación de ilustraciones	24
5	Introducción	29
5.1	La placenta: como órgano central de la gestación	29
5.2	Complicaciones vasculares gestacionales	31
5.2.1	Pérdidas gestacionales de repetición	31
5.2.2	Pérdidas fetales tardías	40
5.2.3	Retraso de crecimiento fetal intrauterino	41
5.2.4	Pre-eclampsia	46
5.2.5	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) o abruptio placentae	48
5.3	Trombofilias	49
5.3.1	Definición de trombofilia	49
5.3.2	Estudio de trombofilia	64
5.3.3	Cribado de trombofilia	65
5.3.4	Coste sanitario: de los estudios de trombofilia a las complicaciones vasculares gestacionales	68
5.4	Enfermedad tromboembólica venosa y gestación	69
5.4.1	Factores implicados en el riesgo de etev en la gestación	70
5.5	CVG y trombofilia	72
5.5.1	Pérdidas gestacionales de repetición	74
5.5.2	Retraso de crecimiento fetal intraútero	77
5.5.3	Abruptio placentae	77
5.5.4	Preeclampsia	78
5.5.5	Complicaciones vasculares gestacionales, trombofilia y riesgo cardiovascular	78
5.6	CVG y trombosis placentaria	79
5.7	CVG y otros factores de riesgo	82
5.7.1	Marcadores séricos de aneuploidia	82

5.7.2.	Doppler de arterias umbilical y uterinas.....	83
5.7.3.	Grupo sanguíneo.....	84
5.7.4.	Edad.....	84
5.8.	Profilaxis antitrombótica y embarazo.....	85
5.8.1.	Heparina y ácido acetilsalicílico.....	86
5.8.2.	Seguridad de la profilaxis antitrombótica en la gestación.....	87
5.8.3.	Heparina en mujeres con CVG y trombofilia.....	88
5.8.4.	Heparina en mujeres con CVG sin trombofilia.....	88
5.8.5.	Ácido acetilsalicílico en mujeres con CVG.....	89
5.8.6.	Factores de riesgo individual.....	90
5.8.7.	Recomendaciones de uso de terapia antitrombótica en CVG. Chest 2012.....	92
5.9.	Modelo predictivo. Nomograma.....	93
5.9.1.	Definición.....	93
5.9.2.	Validación clínica de los nomogramas.....	94
5.9.3.	Modelos predictivos en obstetricia.....	98
6.	Hipótesis y objetivos:.....	103
6.1.	Hipótesis principal.....	103
6.2.	Objetivo principal.....	103
6.3.	Objetivos secundarios.....	103
7.	Material y métodos.....	107
7.1.	Tipo de estudio:.....	107
7.2.	Población del estudio.....	107
7.3.	Criterios de inclusión.....	108
7.4.	Criterios de exclusión.....	108
7.5.	Descripción de la muestra.....	109
7.5.1.	Variables maternas preexistentes.....	109
7.5.2.	Comorbilidad materna.....	111
7.5.3.	Historia obstétrica.....	112
7.5.4.	Historia ginecológica.....	113
7.5.5.	Historia personal y familiar de etev.....	114
7.5.6.	Patología médica en la gestación.....	115

7.5.7.	Tratamiento en la gestación.	116
7.5.8.	Resultado obstétrico de la gestación actual.	116
7.5.9.	Estudio de trombofilia.	116
7.6.	Consideraciones éticas.	119
7.7.	Desarrollo del estudio.	120
7.7.1.	Recogida de datos.	120
7.7.2.	Calendario de determinaciones.	120
7.7.3.	Recogida de resultados.	122
7.7.4.	Información de resultados a la paciente.	123
7.8.	Métodos analíticos de determinación.	123
7.8.1.	Trombofilia genética.	123
7.8.2.	Trombofilia plasmática.	124
7.9.	Creación de base de datos.	129
7.10.	Análisis estadístico.	129
7.10.1.	Estadística descriptiva.	130
7.10.2.	Estadística analítica.	131
7.10.3.	Modelo predictivo y nomograma.	132
8.	Resultados.	137
8.1.	Estudio univariante.	137
8.1.1.	Variables maternas preexistentes.	146
8.1.2.	Comorbilidad materna.	146
8.1.3.	Historia obstétrica.	146
8.1.4.	Historia ginecológica.	146
8.1.5.	Historia personal y familiar de trombosis.	146
8.1.6.	Patología médica gestacional.	146
8.1.7.	Tratamientos en la gestación.	146
8.1.8.	Resultado obstétrico de la gestación actual.	146
8.1.9.	Estudio de trombofilia.	146
8.2.	Estudio multivariante.	146

9. Discusión.....	157
9.1. Hipótesis y objetivo del estudio.	158
9.2. Metodología y pacientes del estudio.....	159
9.2.1. Planteamiento del estudio.....	159
9.2.2. Población a estudio. Selección de la muestra.....	161
9.3. Variables y resultados del estudio.....	163
9.3.1. Variables maternas preexistentes.	163
9.3.2. Comorbilidad materna.....	165
9.3.3. Historia obstétrica.	166
9.3.4. Historia ginecológica.	168
9.3.5. Historia personal y familiar de trombosis.....	168
9.3.6. Patología médica gestacional.	169
9.3.7. Tratamientos en la gestación.	170
9.3.8. Resultado obstétrico en la gestación actual.....	174
9.3.9. Estudio de trombofilia.	174
9.3.10. Factores de riesgo de cvg en la actualidad.....	175
9.4. Estudio multivariante.....	177
9.5. Modelo predictivo.....	178
9.5.1. Creación del modelo predictivo.....	178
9.5.2. Ejemplos de aplicación del modelo.....	184
9.6. Limitaciones del estudio.....	188
9.7. Consideraciones finales.....	189
10. Conclusiones.	193
11. Anexos:	197
11.1. Anexo 1: Aceptación por el comité ético (ceica) del estudio.	197
11.2. Anexo 2: Consentimiento informado.....	199
11.3. Anexo 3: Encuesta de recogida de datos de “casos”.	200
11.4. Anexo 4: Carta de trombofilia.	201
11.5. Anexo 5: Carta de normalidad.....	202
12. Bibliografía:	205

2 TABLA DE ABREVIATURAS.

Abreviatura	Significado
AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
AAS	Ácido acetilsalicílico
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACHC	Anticoncepción hormonal combinada
ACL	Anticardiolipina
AL	Anticoagulante lúpico
AT	Antitrombina
AUC	Área bajo la curva
B2GPI	Beta2glicoproteína I
BOA	Boletín Oficial de Aragón
CID	Coagulación intravascular diseminada.
CRL	Longitud cráneo raquis
CVG	Complicaciones vasculares gestacionales
DG	Diabetes gestacional
DM	Diabetes mellitus.
DPPNI	Desprendimiento parcial placenta normoinserta
ETE	Enfermedad tromboembólica venosa
FCF	Frecuencia cardiaca fetal
FR	Factores de riesgo
FVL	Factor V Leiden
FVR2	Factor V no Leiden (R2)
GRD	Grupo relacionado diagnóstico
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HCY	Homocisteína
HTA	Hipertensión arterial
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MTHFR	Metil-tetra-hidrato-folato-reductasa
OR	Odds Ratio
PC	Proteína C
PCa	Proteína C activada
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PE	Pre eclampsia
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PFE	Peso fetal estimado
PGR	Pérdidas gestacionales de repetición
PS	Proteína S
RCFIU	Retraso de crecimiento fetal intraútero
RCPA	Resistencia de la proteína C activada
RN	Recién nacido
ROC	Tabla de rendimiento diagnóstico
SAF	Síndrome antifosfolípido
SG	Saco gestacional

TEP	Tromboembolismo pulmonar
TORCH	Toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, hepatitis
TVP	Trombosis venosa profunda
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
β HCG	β gonodotropina coriónica humana

3. RELACIÓN DE TABLAS.

Tabla 1. Etiología de las pérdidas gestacionales

Tabla 2. Pérdidas gestacionales por edad materna.

Tabla 3. Pérdidas gestacionales, edad gestacional y etiología.

Tabla 4. Trombofilia hereditaria: riesgo de ETEV asociado a trombofilia.

Tabla 5. Riesgo de CVG asociado a la presencia de trombofilia según TREATS.

Tabla 6. Trombocode.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de SAF.

Tabla 8. Indicaciones de cribado de trombofilia.

Tabla 9. Costes según GRD en Aragón.

Tabla 10. Factores que se modifican con el embarazo.

Tabla 11. Frecuencia de trombofilia por edad.

Tabla 12. Factores de riesgo individual en la gestación.

Tabla 13. Factores de riesgo individual en el puerperio.

Tabla 14. Prevención de CVG en mujeres con trombofilia.

Tabla 15. Descripción de la muestra.

Tabla 16. 1ª determinación.

Tabla 17. 2ª determinación.

Tabla 18. Base de datos.

Tabla 19. Resultado estudio univariante.

Tabla 20. Indicaciones de tratamiento en las pacientes con CVG.

Tabla 21. Indicaciones de tratamiento en las pacientes sin CVG.

Tabla 22. Resultado estudio univariante.

Tabla 23. Estudio multivariante.

Tabla 24. Valores para cada punto de corte.

Tabla 25. Asociación entre CVG y trombofilia.

Tabla 26. Estudios de asociación de heparina y CVG en pacientes con trombofilia.

Tabla 27. Estudios de asociación de heparina y CVG en pacientes sin trombofilia.

Tabla 28. Factores de riesgo de PE.

Tabla 29. FR de la historia clínica al principio del embarazo para PEG.

Tabla 30. FR o complicaciones intercurrentes en la gestación que obligan a estudiar un posible PEG o RCFIU.

Tabla 31. Distribución del aumento de peso en la gestación.

4. RELACIÓN DE ILUSTRACIONES.

Ilustración 1. Ejemplo de nomograma.

Ilustración 2. Esquema interpretativo sobre las curvas de calibración.

Ilustración 3. Ejemplo de función de densidad de probabilidad.

Ilustración 4. NOMOGRAMA.

Ilustración 5. Curva de calibración.

Ilustración 6. Curva ROC.

Ilustración 7. Función de densidad de probabilidad.

Ilustración 8. Curva de utilidad clínica.

Ilustración 9. Ejemplo de uso de nomograma 1.

Ilustración 10. Ejemplo de uso de nomograma 2.

INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN:

5.1. LA PLACENTA: COMO ÓRGANO CENTRAL DE LA GESTACIÓN.

El crecimiento y el desarrollo del embrión humano dependen del funcionamiento eficiente del órgano placentario. 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; a los seis días se transforma en blastocisto y es en esta fase cuando ocurre la implantación en la decidua basal del endometrio, la cual, para recibirlo experimenta una serie de modificaciones llamadas reacción decidual. En el momento de la implantación comienza el desarrollo del órgano fundamental de la vida fetal, la placenta¹.

En la implantación el cigoto está constituido por una masa celular externa denominada “trofoblasto” y una interna denominada “embrioblasto”. Al séptimo día el trofoblasto se diferencia en sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto. El sincitiotrofoblasto se caracteriza por ser una masa citoplasmática sin límites intercelulares, polinucleada y con capacidad de emitir brotes con actividad citolítica. El citotrofoblasto rodea la cavidad del blastocisto constituyendo una capa incompleta y fina de células poliédricas con citoplasma claro y abundantes imágenes mitóticas.

Al noveno día empieza la fase lacunar y en el sincitiotrofoblasto aparecen numerosas vacuolas separadas incompletamente por tabiques. Estas vacuolas se van fusionando y forman lagunas. El poder citolítico del sincitio horada los vasos sinusoides maternos, con lo cual en el 12º día la sangre de estos pasa a las lagunas trofoblásticas y se inicia la nutrición embrionaria. Posteriormente van apareciendo los troncos vellositarios sincitiotrofoblásticos, que sustituyen a los brotes sincitiales y son la primera manifestación de las vellosidades que se hacen evidentes a los 10 días. A los 18 días los troncos sincitiotrofoblásticos son invadidos por el mesodermo y a los 21 días aparecen los capilares vellosos, con lo que se consolida la estructura vellositaria definitiva.

En esta etapa es cuando son perforadas las arterias espirales del endometrio, que son las que se encargan de llevar la sangre a los espacios intervallosos. Los capilares de las

vellosidades definitivas contactan con los capilares que se desarrollan en el mesodermo de la placa coriónica, con los vasos del pedículo de fijación (futuro cordón umbilical) y con el sistema circulatorio embrionario. Cuando el corazón fetal comienza a latir, el sistema veloso está preparado para proporcionar y facilitar los mecanismos de intercambio materno fetales.

Las vellosidades que se localizan en el polo embrionario experimentan un desarrollo más acelerado y dan origen al corion frondoso. Éste junto a la decidua basal, da origen a la placenta. El correcto desarrollo y función de la placenta, es primordial para el desarrollo embriofetal.

El adecuado equilibrio de la hemostasia placentaria es imprescindible para un óptimo desarrollo del embrión. Las complicaciones de la gestación debidas a la placenta son relativamente frecuentes (hasta uno de cada seis embarazos), y muchas veces tienen efectos nocivos sobre el embarazo, con una importante morbilidad materno-fetal. Este término incluye las pérdidas gestacionales de repetición (PGR), preeclampsia (PE), restricción de crecimiento fetal intrauterino (RCFUI), desprendimiento de placenta normalmente inserta (DPPNI) y muerte fetal².

La PE es la causa conocida más frecuente de parto prematuro con el consiguiente impacto en la morbilidad fetal y neonatal³, con una correlación entre la gravedad de la vasculopatía decidual y la morbilidad perinatal⁴. Los niños nacidos de madres con PE tienen mayor riesgo de sufrir un ictus en la infancia, una reducción de sus habilidades cognitivas y una mayor vulnerabilidad a la depresión⁵. Las PGR y especialmente los óbitos fetales constituyen un evento muy doloroso para la mujer embarazada y su familia. Los niños que nacen con bajo peso tienen frecuentemente defectos en su desarrollo, especialmente retraso en el desarrollo psicomotor y peor rendimiento escolar, y en la edad adulta menos probabilidad de una alta cualificación académica o profesional⁴ y mayor riesgo de padecer un síndrome metabólico.

La etiología de las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) es multifactorial. Las causas finales se desconocen, pero al menos en parte, comparten una situación de activación de la hemostasia en la superficie placentaria que desencadena la trombosis de los

vasos placentarios y un desarrollo anormal de la placenta⁶, aunque la vasculatura afecta parece diferente según el cuadro clínico⁷.

La interrelación del sistema de la coagulación y las CVG no se limita a los efectos tromboticos vasculares que pueden causar insuficiencia placentaria, sino que parece que la activación de la coagulación puede desempeñar un papel en la aparición de la insuficiencia a causa de un mal desarrollo de la placenta más que de una trombosis vascular^{8,9}.

Por esto, se piensa que los fármacos antitrombóticos, al prevenir la aparición de trombosis en los vasos placentarios, podrían ser eficaces en la prevención de las CVG¹⁰, y con este fin se emplean tanto el ácido acetilsalicílico (AAS) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Un punto importante a tener en cuenta a la hora de valorar la eficacia de los fármacos antitrombóticos en la prevención de la CVG es el frecuente solapamiento de diferentes situaciones en una misma gestación, por ejemplo un embarazo complicado con una preeclampsia tiene más posibilidades de sufrir un desprendimiento de placenta, un RCFIU, una pérdida gestacional tardía o de desarrollar un síndrome HELLP, o bien en gestaciones subsecuentes. Por esta razón, la variable principal de los estudios más recientes tiende a ser una valoración combinada de la incidencia de cualquiera de las CVG en las mujeres embarazadas con alguna o varias de ellas en una gestación previa.

5.2. COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES.

5.2.1. PÉRDIDAS GESTACIONALES DE REPETICIÓN.

5.2.1.1. DEFINICIONES.

Clásicamente se definen las *pérdidas gestacionales de repetición* (PGR) como la sucesión de tres o más pérdidas consecutivas, clínicamente diagnosticadas, de gestaciones menores a 10 semanas, sin incluir gestaciones ectópicas, mola o abortos bioquímicos, y de dos o más pérdidas en los casos de gestaciones de más de 10 semanas¹¹. Sin embargo,

muchos investigadores usan variantes de esta definición. Algunos incluyen las pérdidas diagnosticadas por determinaciones de β HCG y otros inician los estudios tras solamente dos pérdidas.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva define los *abortos de repetición* como dos o más gestaciones fallidas documentadas por ecografía o por anatomía patológica y sugieren realizar algún estudio tras cada pérdida (anatomopatológico) y uno más extenso tras tres o más pérdidas gestacionales¹² (anatomía patológica, genético, factores maternos, inmunológicos...).

Hasta hace unos años nos referíamos a las pérdidas gestacionales de repetición como “abortos de repetición”, pero en el año 2011 a partir de un editorial en la revista *Obstetrics and Gynecology*¹³ se propuso un cambio en la nomenclatura por la falta de correlación cronológica de la palabra aborto con los diferentes periodos de las pérdidas gestacionales, la poca correlación fisiopatológica, la poca utilidad clínica, y la connotación “peyorativa” y la asociación con las interrupciones voluntarias o legales del embarazo. Así, hoy en día *pérdida gestacional* se refiere a las pérdidas que se producen antes de las 12 semanas de gestación.

Dentro de las pérdidas gestacionales, hablamos de *precoces* cuando son preembrionarias (antes de la 6ª semana de embarazo), de *embrionarias* cuando tienen lugar entre las semanas sexta y novena más seis días, y por último de *pérdidas fetales* cuando se producen después de las diez semanas.

Aproximadamente un 15% de las mujeres en edad fértil presentan una pérdida espontánea gestacional reconocida clínicamente. Un 2% presentan dos pérdidas consecutivas y un 1% presentan 3 o más¹⁴. La frecuencia observada en las tres pérdidas o más consecutivas es ligeramente superior a la esperada sólo por azar: si hemos dicho que la frecuencia de un aborto espontáneo es de un 15% entonces de 3 sería un 0,3%. Estos cálculos orientan a la posibilidad de un factor contribuyente a éstas, pero no tienen en cuenta la edad materna o el momento del embarazo en el que se produce la pérdida gestacional.

5.2.1.2. ETIOLOGÍA.

Las PGR son una de las áreas más complejas y frustrantes de la reproducción porque todavía en muchas ocasiones desconocemos su etiología. Los estudios que se han hecho tienen en su mayoría una evidencia débil debido a las diferencias entre los criterios de inclusión por las diferentes definiciones de PGR, la selección incorrecta de controles, la falta de estratificación de factores importantes como el número de pérdidas, la no exclusión de fetos aneuploides, etc.¹⁵.

Las parejas diagnosticadas de PGR tienen dos grandes preocupaciones: la causa de su problema y el riesgo de recurrencia. Aunque las pérdidas gestacionales son un problema de salud importante para la mujer, hay muchas cuestiones todavía sin resolver, atendiendo a la etiología, los estudios que se deben realizar y el manejo¹⁶.

Desgraciadamente la causa por la que se presentan las PGR sólo se ha podido determinar en la mejor de las series en un 50% de las parejas a estudio¹⁷ (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología de las pérdidas gestacionales¹⁸.

Etiología.	% de pérdidas debidas a esta causa.
Inmunológicas	25%
Anatómicas	22%
Endocrinológicas	20%
Microbiológicas	6%
Genéticas	3%
Desconocidas	40%

5.2.1.2.1. PÉRDIDAS GESTACIONALES PREVIAS.

El resultado de una gestación previa puede afectar de forma positiva o negativa al riesgo de tener una pérdida gestacional en el siguiente embarazo. Se cree que el riesgo de pérdida gestacional aumenta con cada una de las sucesivas pérdidas, mientras que otros estudios aseguran que una gestación que termina con un recién nacido vivo a término reduce el riesgo de pérdida gestacional en los siguientes embarazos¹⁹.

5.2.1.2.2. PARIDAD.

A mayor número de embarazos se cree que existe un mayor índice de pérdidas gestacionales. Esto en parte se explica porque la edad materna va aumentando conforme aumenta el número de embarazos y se produce la teoría “compensadora de la reproducción”.

5.2.1.2.3. EDAD MATERNA.

La edad materna avanzada se asocia con un índice más alto de pérdidas gestacionales, seguramente debido a la pérdida de calidad ovocitaria en este grupo de edad.

La siguiente tabla muestra los índices de pérdidas gestacionales en función de la edad materna, asumiendo que la tasa podría estar infraestimada dado que sólo el 80% de las pacientes que presentan una pérdida gestacional consultan en un hospital o requieren un ingreso hospitalario (Tabla 2).

Tabla 2. Pérdidas gestacionales por edad materna²⁰.

Edad materna	Pérdidas Espontáneas	Gestaciones Ectópicas
12-19	13.3%	2%
20-24	11.1%	1,5%

25-29	11,9%	1,6%
30-34	15%	2,8%
35-39	24,6%	4%
40-44	51%	5,8%
≥45	93,4%	7%

5.2.1.2.4. EDAD GESTACIONAL.

Es importante conocer la edad gestacional en la que se produce la pérdida gestacional, ya que según el momento, más aún si este momento es similar en todas las pérdidas, puede intuirse una u otra causa. También será relevante porque el riesgo de recurrencia es mayor a mayor edad gestacional de la pérdida²¹ (Tabla 3).

Tabla 3. Pérdidas gestacionales, edad gestacional y etiología²².

Edad gestacional	Ecografía	Etiología
< 5 semanas	Sin saco gestacional	Aneuploidías (90%)
5-5+6	Saco gestacional sin embrión	Aneuploidías (60%)
6-9+6	Embrión sin LCF con CRL < 30mm	Aneuploidías (60%) y malformaciones
10-15+6	Embrión sin LCF con CRL > 30mm	SAF y trombofilia
16-19+6	Feto sin LCF	SAF, trombofilia, infecciones

5.2.1.2.5. FACTOR UTERINO.

En un estudio por PGR es fundamental atender a la morfología uterina ya que diversas malformaciones son responsables en gran parte de este problema. Las anomalías congénitas uterinas están presentes en un 10-15% de las mujeres con PGR, y en un 7% de mujeres sin esta patología²³, aunque habrá que tener en cuenta que puede haber una sobreestimación de las malformaciones en mujeres con PGR porque se someten a estudios más exhaustivos.

La anomalía más frecuente es el útero septo, y cuanto más largo es el septo, peor es el pronóstico reproductivo, aunque estos resultados se han obtenido de estudios observacionales, sujetos a muchos sesgos. En el útero septo se produciría una implantación anómala por la baja vascularización del septo, los factores inflamatorios o la sensibilidad hormonal disminuida²⁴.

Otra anomalía frecuente son los miomas uterinos submucosos, que también pueden impedir la implantación normal del saco gestacional por su situación y por diversos factores vasculares y bioquímicos similares a los de los septos²⁵.

Las adherencias y sinequias uterinas impiden que exista suficiente endometrio para un correcto crecimiento fetoplacentario. La principal causa de adherencias uterinas es el curetaje en legrados uterinos por pérdidas gestacionales previas. El curetaje uterino en las primeras semanas de gestación traumatiza la membrana basal del endometrio, formándose tejido de granulación. Este tejido de granulación en ambas caras uterinas, opuestas, crea puentes de tejido que pueden ser desde finas adherencias de tejido endometrial a gruesos tabiques de tejido conectivo. Estas adherencias provocan una obliteración parcial o total de la cavidad uterina, causando irregularidades menstruales, dolor pélvico cíclico e infertilidad.

No existe una relación clara entre la presencia de pólipos endometriales y pérdidas gestacionales, pero parece que podría existir relación con su tamaño aunque no está establecido con qué medidas habría más problemas en la implantación.

Por último, se están estudiando diferentes factores de receptividad endometrial que pueden afectar a la fijación, implantación, invasión y desarrollo del saco gestacional.

5.2.1.2.6. FACTOR INMUNOLÓGICO.

Cada paso del desarrollo de una gestación normal puede ser un punto de implicación inmunológica y por tanto, un fallo de estos factores puede afectar al desarrollo del embarazo. Por ejemplo, el SAF es un claro ejemplo de fracaso reproductivo inmunomediado.

Un problema inmunológico importante es la interacción entre el sistema inmune materno y paterno. En un blastocisto normalmente desarrollado e intacto, el embrión debería estar protegido por las células del trofoblasto. Sin embargo, en algunas gestaciones el blastocisto está genéticamente alterado y no está completamente intacto. Como resultado, antígenos paternos quedan expuestos al sistema inmune materno y provocan una respuesta inmune secundaria de rechazo que puede provocar PGR.

5.2.1.2.7. FACTOR ENDOCRINOLÓGICO.

La progesterona es fundamental en el éxito de la implantación y la continuidad de la gestación. Por tanto, fallos o insuficiencias del cuerpo lúteo podrían afectar al éxito de la gestación. Sin embargo, existe controversia sobre si realmente este defecto provoca PGR y cuáles serían los mejores métodos de diagnóstico y tratamiento. Algunos estudios han mostrado que el defecto de fase lútea diagnosticado por biopsia endometrial no es predictivo de infertilidad ya que aparece en un 25% de las mujeres fértiles y que las concentraciones en sangre de progesterona no son buenas predictoras de gestación²⁶. La suplementación con progesterona para prevenir las pérdidas gestacionales tempranas se está utilizando de forma empírica porque se ha demostrado que el correcto funcionamiento de las dos isoformas del receptor de la progesterona, junto a ésta, favorece la relajación

miometrial y el sellado cervical²⁷.

Aunque parece que la diabetes por su componente vascular podría ser causante de PGR, no existe un riesgo aumentado en las pacientes con un buen control metabólico de la enfermedad²⁸.

En pacientes con el síndrome de ovario poliquístico también se ha descrito una incidencia más alta de pérdidas gestacionales por alteraciones en la ovulación, baja receptividad endometrial, elevados niveles de testosterona y androstendiona en sangre, resistencia a la insulina, alteraciones en la síntesis, secreción y acción de las prostaglandinas y por factores de crecimiento ováricos.

Respecto a las hormonas tiroideas, se ha descrito una mayor tasa de pérdidas gestacionales en pacientes con niveles altos de peroxidasa tiroidea y tiroglobulina incluso estando eutiroideas. Se ha relacionado la patología tiroidea con fracasos de implantación²⁹.

La enfermedad celiaca no tratada, incluso cuando es subclínica, se ha asociado con las PGR, desórdenes menstruales e infertilidad. Dado que el tratamiento de la enfermedad celiaca con dieta sin gluten parece mejorar estos problemas se recomienda el cribado de la enfermedad celiaca en estas pacientes³⁰.

5.2.1.2.8. FACTOR GENÉTICO.

Las anomalías cromosómicas en número o estructurales (aneuploidias, mosaicismos, traslocaciones, inversiones, deleciones, X frágil...) son la causa más común de pérdida gestacional temprana aislada y en muchas ocasiones son causantes de PGR³¹.

Parece existir un riesgo aumentado de PGR en familiares de primer grado de mujeres con este antecedente. Esto se cree que está relacionado con los tipos de HLA, problemas de coagulación, disfunciones inmunes y otros factores hereditarios no identificados hasta la fecha.

5.2.1.2.9. FACTOR AMBIENTAL.

No hay evidencia suficiente que demuestre una relación entre las PGR y algunos factores ocupacionales, el estrés o la exposición a productos químicos³².

La asociación con la obesidad, el tabaco, el alcohol o el consumo de cafeína tampoco está clara. Estos factores puede ser que influyan de una forma dosis dependiente en las pérdidas gestacionales esporádicas¹⁵.

5.2.1.3. TROMBOFILIA Y FACTORES FIBRINOLÍTICOS.

Los trombos en las pequeñas arterias espirales y el espacio intervelloso de la cara materna placentaria impiden la adecuada perfusión placentaria. El resultado de las alteraciones en la circulación útero-placentaria puede causar pérdidas gestacionales y otras complicaciones vasculares gestacionales.

La relación entre las pérdidas gestacionales tempranas parece corresponder a defectos concretos de la coagulación, a determinadas trombofilias, y en algunos casos a la coexistencia con otros factores. Las partículas procoagulantes interfieren en el éxito de la placentación y del crecimiento fetal. Éstas micropartículas pueden estar asociadas con pérdidas gestacionales sin otra causa aunque existen numerosas publicaciones a favor y en contra de esta hipótesis³³.

No existen en la actualidad modelos experimentales que estudien la diferenciación trofoblástica y la placentación precoz en las trombofilias más comunes, aunque sí existe información en animales de experimentación. El ratón carente de trombomodulina (carente de la vía anticoagulante natural de la proteína C) es incapaz de mantener una gestación más allá de la semana 8+5, y tras la pérdida embrionaria, el producto se absorbe en aproximadamente 24 horas. Experimentos recientes muestran que la pérdida gestacional

está provocada por una activación de la coagulación a nivel de la interfaz materno-fetal, dependiente de un factor tisular. La activación de los factores de la coagulación conduce a la muerte celular y la inhibición del crecimiento de las células trofoblásticas. De esto se deduce que la mera hipercoagulabilidad puede ser el mecanismo exclusivo por el cual la trombofilia aumenta el riesgo de pérdida gestacional, circunstancia particularmente cierta en el caso de las pérdidas embrionarias. Es muy probable que efectos de la diferenciación trofoblástica y en la placentación precoz estén implicados a través de mecanismos no plenamente conocidos en los que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HFN) pueden desempeñar un papel⁸.

5.2.2. PÉRDIDAS FETALES TARDÍAS.

5.2.2.1. DEFINICIONES.

Las pérdidas fetales intraútero son las muertes del producto de la concepción antes de la expulsión o su extracción completa del cuerpo de la madre, independientemente del tiempo de duración del embarazo.³⁴

- Muerte fetal temprana: todas las muertes que se producen intraútero desde las 10 hasta las 22 semanas de gestación. En la práctica clínica se incluyen los fetos que pesan menos de 500 g.
- Muerte fetal intermedia: las muertes fetales que tienen lugar en las 22-28 semanas de gestación, con pesos comprendidos entre 500 y 999 g.
- Muerte fetal tardía: las muertes fetales que se producen a partir de las 28 semanas, incluyéndose todos los fetos que pesan más de 1000 g. y /o tienen una longitud mayor a 35 cm. al nacer.

5.2.2.2. ETIOLOGÍA.

La mayoría de las muertes fetales tienen una etiología que no se llega a esclarecer, incluso aunque se practiquen múltiples pruebas a la madre y la necropsia del mortinato. Se han identificado como posibles causas: infecciones, enfermedades congénitas, síndromes

cromosómicos, patología placentaria, diabetes, uso o abuso de medicamentos o drogas, traumatismos, patologías hematológicas, etc.

Es por esto que si en una paciente se encuentra una etiología potencialmente tratable o prevenible se puede contribuir a la mejora del pronóstico neonatal de futuras gestaciones.

5.2.3. RETRASO DE CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO.

5.2.3.1. DEFINICIÓN Y GENERALIDADES.

El crecimiento humano es la expresión fenotípica de una potencialidad genética modulada por agentes propios del individuo y por agentes externos entre los que la nutrición y el estado de salud desempeñan un papel importante y abarca tanto el desarrollo intrauterino como extrauterino hasta la edad adulta³⁵. En ausencia de procesos patológicos, el potencial genético y la nutrición son los mayores reguladores de la expresión fenotípica del crecimiento³⁶.

Los términos pequeño para la edad gestacional (PEG) y retraso de crecimiento fetal intrauterino (RCFIU) se utilizan como sinónimos en alguna bibliografía, siendo dos entidades diferentes. En la práctica clínica diaria se confunden a menudo los términos “crecimiento” fetal con “tamaño” fetal, y es corriente que las “tablas de peso al nacer según edad gestacional” se describan como “tablas de crecimiento fetal”, y que a un “peso para edad gestacional debajo de” un percentil arbitrario se le califique como un “crecimiento intrauterino retardado”. La diferencia entre tamaño y crecimiento es crucial dado que el crecimiento no puede estimarse sin un mínimo de dos mediciones de tamaño separadas en el tiempo. La categorización arbitraria de que todos los recién nacidos situados debajo del percentil 10 (p10) para su edad gestacional sean producto de un “crecimiento fetal retardado” y, por lo tanto, anormal y con un potencial riesgo posterior es altamente

engañosa³⁷.

Alrededor del 10% de las gestaciones presentan un feto con un crecimiento que tiene como resultado un peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10. Este grupo no es homogéneo e incluye esencialmente tres tipos que corresponden a diferentes grupos etiológicos:

- Fetos con crecimiento intrauterino restringido: aquellos debidos a una insuficiencia placentaria durante el embarazo.
- Fetos pequeños para la edad gestacional normales (PEG): aquellos que son pequeños por su propia constitución.
- Fetos pequeños para la edad gestacional anormales: aquellos con un menor crecimiento por un factor extrínseco a la placenta.

5.2.3.1.1. RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERO.

La importancia de la identificación de los determinantes del crecimiento fetal se refleja en el hecho de que la RCFIU es uno de los grandes contribuyentes a los resultados perinatales adversos. Éste condiciona un aumento del riesgo de pérdida del bienestar fetal intraparto y de acidosis metabólica, dos situaciones asociadas con el desarrollo de encefalopatía hipóxica, parálisis cerebral y desarrollo psicomotor anormal³⁸.

La RCFIU es además uno de los principales factores asociados a la morbilidad neonatal significativa, como la enterocolitis necrotizante o el síndrome de distrés respiratorio, y se ha descrito como el responsable de la mortalidad en el 50% de los fetos pretérmino y en el 20% de los fetos a término³⁹.

La asociación entre el peso al nacer y las enfermedades del adulto avalan la hipótesis de que los eventos que se producen dentro del útero podrían alterar la programación fetal, su metabolismo lipídico y los factores hemostáticos y ocasionar enfermedades durante la

vida adulta, como la hipertensión arterial crónica, la diabetes mellitus tipo II, los accidentes cerebro vasculares y la muerte por enfermedad coronaria⁴⁰.

5.2.3.1.2. FETO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL.

Dentro de este grupo se incluyen los PEG normales, debidos a su constitución, y los anormales, debidos a factores no placentarios.

Los fetos PEG normales, a pesar de no presentar tantas complicaciones como el grupo del RCFIU, sí que han demostrado tener peores resultados perinatales y un peor desarrollo neurológico a largo plazo. Éstos no necesitan un tratamiento específico en el periodo neonatal, a excepción de una optimización de su nutrición y una vigilancia de su frecuente riesgo de hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia.

En los PEG anormales, la importancia clínica va a residir en la patología subyacente y no en el grado de restricción que presente.

5.2.3.2. ETIOLOGÍA.

El crecimiento fetal es el resultado de una interacción compleja entre varios factores, entre los que destacan los genéticos, los ambientales, los maternos, los nutricionales, los placentarios y los endocrinos.⁴¹

Los principales determinantes del crecimiento fetal son el genotipo fetal y el ambiente uterino. Los factores ambientales incluyen el genoma de los progenitores, el tamaño materno y el tamaño y la capacidad de la placenta de proporcionar nutrientes al feto. Estos factores interactúan con el potencial intrínseco del feto dando lugar al patrón y velocidad de crecimiento fetal.

Otros factores que influyen y que están siendo objeto de numerosos estudios en este momento son la familia de los factores de crecimiento IGF^{42,43}, la leptina⁴⁴, la hormona de crecimiento placentario⁴⁵, y algunos transportadores de membrana mediados por glucosa.

Hoy en día todavía se encuentra un tercio de los casos de RCFIU en los que no se consigue identificar una causa⁴⁶.

A continuación, se detallan algunas características de estos factores implicados en el crecimiento y sus posibles alteraciones implicadas en los retrasos de crecimiento.

5.2.3.2.1. LA PLACENTA.

La placenta merece una mención especial por ser un órgano complejo encargado de nutrir al feto, con capacidad metabólica y de transporte.

En primer lugar es importante el tamaño placentario ya que su volumen en la semana 14 se correlaciona directamente con las medidas antropométricas fetales a las 35 semanas⁴⁷.

En segundo lugar, la superficie vellositaria, que corresponde con su área funcional, aumenta continuamente durante el embarazo junto con la vascularización de las vellosidades terminales y el adelgazamiento de la capa sincitial, lo que optimiza el intercambio fetoplacentario. El fracaso de este proceso conduce a la expresión anormal de factores de crecimiento que comprometen el funcionamiento y crecimiento placentario.

En tercer lugar destaca el mecanismo de perfusión placentaria. A medida que las demandas fetales de nutrientes se van incrementando a lo largo del embarazo, se produce un aumento del flujo materno que irriga los espacios intervillositarios. Este proceso depende en parte de la adecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales, lo que se confirma en la reducción significativa de las arterias espirales transformadas en los fetos con RCFIU⁴¹, en los que se produce una vasoconstricción crónica de los *stem villi* terciarios⁴⁸. La vascularización de las vellosidades por las arterias espirales maternas debe ser adecuada, lo

que representa un mecanismo complejo mediado por factores angiogénicos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF).⁴⁹ El flujo sanguíneo materno hacia la unidad útero-placentaria puede verse dificultado por insuficiencias vasculares y por obliteraciones vasculares o microtrombos (síndrome antifosfolípidos, trombofilia).

Por este motivo se está estudiando que dosis bajas de ácido acetil salicílico podrían proteger la alteración en la vascularización placentaria, previniendo la deficiente transformación de las arterias espirales que podría desembocar en una preeclampsia o un retraso de crecimiento. Su uso en población de bajo riesgo no ha demostrado mejorar el resultado perinatal, pero la profilaxis en población de alto riesgo parece que puede proporcionar resultados positivos⁵⁰.

5.2.3.2.2. PATOLOGÍA FETAL.

Existen patologías fetales que influyen en el bajo peso como por ejemplo:

- Enfermedades congénitas: acondroplasia...
- Metabolopatías: fenilcetonuria...
- Cromosomopatías: trisomía 21, trisomía 18, Síndrome de Turner...
- Infecciones congénitas: CMV, toxoplasmosis, rubeola, sífilis...

5.2.3.2.3. LA MADRE Y EL AMBIENTE.

Factores maternos y ambientales que pueden influir en el crecimiento fetal:

- Hábitos tóxicos: alcoholismo, tabaquismo, drogadicción.
- Trastornos de coagulación.
- Cardiopatía o hipertensión arterial.
- Nefropatía.
- Desnutrición.

5.2.3.3. CURVA DE CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO PERSONALIZADA.

Calcular el potencial de crecimiento fetal con precisión es un reto complicado. Las características fisiológicas maternas y fetales representan una parte sustancial de la variación en el peso al nacer por lo que podrían ser incluidas para calcular un peso óptimo individualizado. Para calcular el crecimiento fetal de forma personalizada debemos ajustar el peso fetal estimado para el sexo fetal, junto con otras características maternas como altura, peso, número de partos y origen étnico^{51,52}. El tabaquismo y los factores patológicos como la hipertensión, la diabetes y el parto pretérmino deben estar excluidos a la hora de predecir el peso óptimo que un feto puede presentar al final del embarazo.

La detección y el manejo de la restricción de crecimiento fetal pasa por la introducción en la práctica clínica de las nuevas fórmulas de percentilación del peso fetal estimado ajustadas a variables maternas y fetales, abandonando de forma definitiva las antiguas curvas de crecimiento basadas exclusivamente en pesos neonatales, muy frecuentemente de gestaciones patológicas, y con un escaso rendimiento diagnóstico.

5.2.4. PRE-ECLAMPSIA.

5.2.4.1. DEFINICIONES.

La hipertensión arterial (HTA) se define como la elevación de la presión arterial (PA) por encima de los niveles de normalidad, según la OMS. Los tipos de HTA en el embarazo a menudo generan cierta confusión diagnóstica. Una clasificación sencilla en función de la clínica es esta³⁴:

- Hipertensión crónica: HTA que está presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.

- Hipertensión inducida por la gestación:
 - Hipertensión gestacional: aquella diagnosticada más allá de la semana 20 de gestación y no asociada a proteinuria y edemas.

- Preeclampsia (PE): se define como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o y diastólica ≥ 90 mmHg, tomada al menos en dos ocasiones separadas por cuatro horas, que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación, en una mujer previamente normotensa, con proteinuria de 300mg en 24 horas o dos lecturas de al menos ++ en “lapstick”⁵³.
- Preeclampsia sobreañadida: empeoramiento brusco de la HTA y/o aparición o empeoramiento de la proteinuria y /o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica.
- Síndrome de HELLP: variante de la pre-eclampsia grave que se diagnostica si aparece hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. El síndrome se considera incompleto cuando falta uno de los tres criterios.
- Eclampsia: aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.

La preeclampsia afecta cerca del 2 al 3% de embarazos y es un contribuyente mayor a la mortalidad materna con una incidencia estimado de 100.000 muertes anuales en el mundo⁵⁴. Es también la primera causa de admisión materna a unidades de cuidados intensivos⁵⁵ y está asociada con un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, siendo responsable del 10% de los mortinatos⁵⁶ y del 15% de los nacimientos pretérmino⁵⁷.

El coste adicional de un caso de preeclampsia en países desarrollados ha sido estimado en 10.500 euros⁵⁸. Así, encontrar los factores que pueden influir en su desarrollo y combatirlos es un reto importante al igual que poder predecir la aparición de esta enfermedad para modificar el manejo clínico.

5.2.4.2. ETIOLOGÍA.

Recientemente se ha aceptado que la PE de comienzo temprano y la de comienzo tardío están asociadas con hallazgos bioquímicos, histológicos y clínicos diferentes^{59,60}. La forma de comienzo temprano está casi invariablemente asociada con insuficiencia placentaria y RCFIU, y la forma de comienzo tardío es más prevalente y, en general, el compromiso placentario está mínimamente presente y se debe a la alteración de la función vascular materna por un aumento excesivo de peso y una sobrecarga.

Al estudiar las características demográficas y los antecedentes familiares y personales de las embarazadas con PE, se ha identificado la presencia de SAF o trombofilia y una historia previa de PE como los factores con más riesgo individual, confiriendo un riesgo para el desarrollo de PE temprana de casi ocho veces⁶¹.

5.2.5. DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA NORMOINSERTA (DPPNI) O ABRUPTIO PLACENTAE.

5.2.5.1. DEFINICIÓN.

El DPPNI consiste en la separación de la placenta, no previa, de su inserción decidual después de las 22 semanas de gestación y previo a la tercera fase del parto, situándose habitualmente en el contexto del tercer trimestre. Su incidencia es del 0,8% y su gravedad abarca desde casos asintomáticos, descubiertos a posteriori, a graves complicaciones materno-fetales que ocurren aproximadamente en 1/500 desprendimientos.

El DPPNI es una de las causas más frecuentes de hemorragia en el tercer trimestre y conlleva una mortalidad perinatal elevada, alrededor del 25%, en conjunción fundamentalmente con anoxia fetal, prematuridad y hemorragia fetal. La tasa de mortalidad materna es de alrededor del 1%, y la morbilidad abarca complicaciones como la coagulación intravascular diseminada, el shock hipovolémico, la necrosis cortical renal y la necrosis tubular aguda renal⁶².

5.2.5.2. ETIOLOGÍA.

La etiopatogenia del DPPNI es desconocida, pero parece deberse a algún defecto en la decidua y vasos uterinos, similar a los que ocurren en la PE.

La hipertensión materna parece ser el factor predisponente que con más frecuencia se identifica. Esta relación es cierta para todos los grados de desprendimiento, pero la asociación es más fuerte cuanto mayor es éste. Otros factores a los que se les atribuye potencial causalidad son la edad materna, la corioamnionitis, la cesárea anterior, la presencia de trombofilia materna o los tóxicos⁶³.

5.3. TROMBOFILIAS.

5.3.1. DEFINICIÓN DE TROMBOFILIA.

Se define trombofilia como cualquier alteración sanguínea congénita o adquirida que promueve la presentación de un fenómeno de hipercoagulabilidad o trombótico⁶⁴.

El estudio de la trombofilia comenzó en el siglo XX. En 1965 el Dr. Egeberg propuso el término *trombofilia* cuando descubrió un caso familiar de déficit de antitrombina. En los años ochenta se describieron los déficits de las proteínas C y S asociados a trombosis venosas profundas en adolescentes. Entre 1990 y 1996 el Dr. Leiden describió la resistencia a la proteína C activada (RPCA) asociada a la mutación del gen del Factor V (FVL), y el factor II de la protrombina A20210C (variante de la protrombina).

Los tres factores de riesgo a los que se puede atribuir la formación de un trombo, se conocen clásicamente como “La tríada de Virchow”, epónimo del médico alemán Rudolf Virchow: lesión endotelial, estasis sanguíneo y estados de hipercoagulabilidad.

La importancia de la trombofilia en la mujer gestante radica en que puede agravar el estado protrombótico fisiológico del embarazo, asociándose estrechamente con la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), tanto con la trombosis venosa profunda (TVP)

como con el tromboembolismo pulmonar (TEP). Además en los últimos años diversos estudios relacionan la trombofilia con algunas CVG como el RCFIU, la PE, las PGR, el DPPNI y la muerte fetal intraútero.

Cada trombofilia tiene un riesgo diferente de ETEV y aumenta con el embarazo (Tabla 4). La presencia de trombofilia asimismo supone un riesgo de presentar una CVG (Tabla 5).

Tabla 4. Trombofilia hereditaria: riesgo de ETEV asociado a trombofilia⁶⁵.

Trombofilia	Prevalencia en población general %	Riesgo ETEV en gestación sin historia de trombosis (%)	Riesgo ETEV en gestación con historia de trombosis (%)	ETE V población general
Factor V Leiden het	1-15	<0,3	10	40
Factor V Leiden hom	<1	1,5	17	2
Protrom G20210A het	2-5	<0,5	>10	17
Protrom G20210A hom	<1	2,8	>17	0,5
FVL/Protrom doble het	0,01	4,7	>20	1-3
Déf. Antitrombina	0,02	3-7	40	1
Déf. Proteína C (< 50%)	0,2-0,4	0,1-0,8	4-17	14
Déf. Proteína S (<55%)	0,03-0,13	0,1	0-22	3
Modificada de: Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):730-40.				

Tabla 5. Riesgo de CVG asociado a la presencia de trombofilia según TREATS⁶⁶.

Complicaciones vasculares gestacionales	OR (IC 95%)
Abruptio placentae	3,26 (2,10-5,06)
Pleeclampsia	1,91 (1,60-2,28)
Pérdida fetal antes de la semana 24	2,22 (1,70-2,91)
Pérdida fetal tras de la semana 24	2,31 (1,66-3,21)
Crecimiento intrauterino restringido	2 (1,49-3,40)
Modificado de: Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study 2006, vol 10, nº 11.	

5.3.1.1. DESCRIPCIÓN DE TROMBOFILIA GENÉTICA.

La trombofilia hereditaria es una predisposición genética a la trombosis siendo más frecuentes los eventos trombóticos venosos que los arteriales.

Las causas más frecuentes del estado de hipercoagulabilidad genética son las mutaciones en los genes del factor V Leiden (FVL) y de la protrombina, que comprenden el 55% de los casos. Los déficits de proteína S, C y antitrombina suponen el resto de los casos.

Aunque conjuntamente están presentes en el 15% de la población caucásica, estas mutaciones parecen ser responsables, al menos en parte, de la mitad de las ETEV del embarazo⁶⁷.

La mutación de la enzima metil-tetra-hidrato-folato-reductasa (MTHFR), implicada en el metabolismo de la Homocisteína (HCY), no ha demostrado relación con el riesgo para

la ETEV, por lo que no se debe incluir en el concepto de trombofilia⁶⁸.

Así pues, las trombofilias genéticas comúnmente aceptadas, hoy por hoy, cuando se investiga la etiología de un evento trombótico son: Factor V Leiden (FVL), mutación en el gen de la protrombina G20210A, déficit de la proteína S (PS), de la proteína C (PC) y déficit de antitrombina (AT).

En algunas familias se han observado episodios de ETEV con una frecuencia superior a la esperada para la población general teniendo un estudio de trombofilia genética negativo, y las personas con antecedentes familiares de ETEV tienen más riesgo de sufrirlo aun con un estudio de trombofilia con resultado negativo, lo cual indica que puede haber algún tipo de trombofilia u otras causas desconocidas en la actualidad.

5.3.1.1.1. FACTOR V LEIDEN Y RESISTENCIA DE LA PROTEÍNA C ACTIVADA.

El factor V es un factor procoagulante que amplifica la producción de trombina, la enzima principal en la formación de fibrinógeno a partir de la fibrina, que participa en la formación de los coágulos.

El factor V se sintetiza en su forma inactiva y circula en plasma hasta que una pequeña cantidad de trombina en una herida lo activa mediante proteólisis. El factor V activado (factor Va) ejerce como cofactor del complejo de la protrombinasa, que se une a la protrombina para generar más trombina, en un bucle de feedback positivo.

La trombina, a su vez, regula su propia producción por feedback negativo. Esto lo consigue convirtiendo la PC en proteína C activada (PCa), una proteasa que actúa como un anticoagulante, cuando la trombina está unida a la trombomodulina en la superficie celular del endotelio. De este modo, la PCa degrada al factor Va y activa el factor VIIIa, finalizando la producción de trombina. La PC utiliza la proteína S (PS) como un cofactor en todas reacciones de clivaje.

El FVL resulta de la mutación puntual en el gen del factor V (guanina por adenina en el nucleótido 1691) que provoca la sustitución de arginina por glutamina en el aminoácido 506. La posición del Arg506 es un área importante de segmentación por la PCa tanto en el factor V como en el FVa.

El clivaje en los factores V y Va por la PC tiene diferentes consecuencias en su función, degradando el factor Va y realzando la actividad del factor V. El FVL es insensible a estas dos señales por la mutación Arg506 en el sitio de clivaje lo que hace que tenga un efecto procoagulante provocando dos cambios en la cascada de la coagulación:

- Reduce la actividad anticoagulante del factor V disminuyendo su actividad como cofactor de la PCa en la degradación de los factores Va y VIIIa.
- Aumenta la actividad procoagulante del factor Va Leiden, porque es más dificultosa su destrucción y continúa la generación de trombina.

La baja susceptibilidad al clivaje por la PCa y su defectuosa actividad como cofactor contribuye igualmente en el fenómeno de asociación del FVL y la resistencia de la PC al estado de hipercoagulabilidad sanguínea⁶⁹.

En las pacientes homocigotas el factor V en el torrente sanguíneo circula prácticamente sólo FVL, mientras que en las pacientes heterocigotas el FVL coexiste con el Factor V normal⁷⁰.

Otras mutaciones en el gen del factor V pueden actuar como variantes de la mutación del FVL. Un haplotipo bastante extendido que contiene polimorfismos en el gen del factor V (haplotipo HR2) se encuentra frecuentemente aumentado en heterocigotos del FVL con menor resistencia a la PCa⁷¹. Algunos estudios atribuyen un modesto riesgo tromboembólico a este alelo si no coexiste con la mutación del FVL⁷².

5.3.1.1.2. MUTACIÓN EN EL GEN DE LA PROTROMBINA G20210A.

La protrombina (factor II) es el precursor de la trombina, el producto final de la cascada de coagulación. Es una proteína dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado y circula por la sangre con una vida media de 3-5 días. La vitamina K actúa como cofactor para la gammacarboxilación postranslacional que requiere la protrombina para pasar a su forma activa.

El gen de la protrombina humana abarca 21 kilobases (kb) en el cromosoma 11p11-q12 y consiste en 14 exones y 15 intrones que suponen el 90% de la secuencia. La mutación del gen de la protrombina G20210A radica en el cambio de una guanina por una adenina en el nucleótido 20210 en el terminal 3' de la región no traducida del gen⁷³. El mecanismo por el que la mutación aumenta los niveles de protrombina en sangre es la alteración de la eficacia del RNA mensajero⁷⁴.

Los heterocigotos tienen un nivel de protrombina en sangre un 30% mayor a los no portadores de la mutación, lo que aumenta el riesgo de ETEV. En el momento actual no hay estudios concluyentes sobre el riesgo absoluto de ETEV en pacientes homocigotos, pero parece que será mayor.

5.3.1.1.3. DÉFICIT DE PROTEÍNA C.

La PC es una proteína dependiente de la vitamina K sintetizada en el hígado. Tiene un peso molecular de 62 kilodaltons y está compuesta por dos cadenas proteicas conectadas por un puente bisulfuro. El gen de la PC está localizado en el cromosoma 2 (2q13-14) y parece estar relacionado con el gen del factor XI⁷⁵.

La PC circula como una proenzima y ejerce su acción anticoagulante tras su activación como una proteasa del suero. Este proceso está mediado por la trombina sola o puede ocurrir de forma más eficiente si la trombina está ligada a la trombomodulina endotelial.

La función principal de la PC es inactivar los factores de la coagulación Va y VIIIa, que son necesarios para la formación de trombina y la activación del factor X⁷⁶. La inactivación de la PC está íntimamente ligada a la PS.

El déficit de PC se hereda de forma autosómica dominante. Existen dos subtipos de déficit heterocigoto. El tipo 1 es el más común e incluye diferentes mutaciones en la síntesis de la PC por lo que existe una importante variedad fenotípica entre estos pacientes. El tipo 2 presenta unos niveles normales de PC en sangre pero con un déficit funcional⁷⁷.

5.3.1.1.4. DÉFICIT DE PROTEÍNA S.

La PS es una glicoproteína dependiente de la vitamina K que actúa como cofactor del sistema de la PC. Se sintetiza por los hepatocitos y por los megacariocitos y circula aproximadamente la mitad en su forma libre y la otra mitad ligada a un componente del sistema del complemento "C4b-binding protein". Sólo la forma libre tiene actividad como cofactor de la PC⁷⁸.

En presencia de la PS, la PCa inactiva el factor Va y el VIIIa, reduciendo la generación de trombina. También facilita la fibrinólisis y puede inhibir directamente la vía de activación de la protrombina interaccionando con otros factores de la coagulación⁷⁹.

Existen dos genes homólogos en el cromosoma 3 que codifican la PS. El gen activo, PROS1, abarca 80kb y comprende 15 exones. El segundo gen, PROS2, no contiene fragmentos abiertos de lectura y probablemente sea un pseudogen⁸⁰.

La herencia del déficit de PS es autosómica dominante y las personas heterocigotas a menudo presenta tromboembolismos recurrentes⁸¹. Sin embargo, las complicaciones trombóticas más graves, incluyendo la purpura fulminante neonatal, ocurren muy pocas veces y en recién nacidos con niveles de PS muy bajos, generalmente debido a una deficiencia homocigota⁸². Parece que la herencia homocigota del déficit de PS es

incompatible con la vida.

El gran tamaño del gen PROS1 y la presencia del pseudogen han complicado la identificación de las diferentes mutaciones aunque a día de hoy ya hay un gran número descritas.

Se han diferenciado tres fenotipos de déficit de PS en función de la concentración de PS total, de la concentración de la PS libre y de la actividad como cofactor de la PC.

- Tipo I: Es el déficit clásico de PS. Es un defecto cuantitativo en el que hay un 50% de PS total, con una marcada reducción en la PS libre y en su actividad.
- Tipo II: Es un defecto cualitativo, siendo los niveles de PS total y libre normales, pero su actividad está disminuida.
- Tipo III: el nivel de PS total es normal pero la PS libre y su actividad están disminuidas. Parece que este tercer tipo podría tener un origen adquirido y no genético.

El estudio de los valores de PS y su relación con las CVG es limitado debido a que se desconocen los valores de referencia en el embarazo y se usan los de la población general, y también debido al desconocimiento de los cambios que sufren los niveles de esta proteína a lo largo de la gestación. Aunque algunos estudios han descrito la actividad de esta proteína durante el embarazo, algunos cambios importantes se han podido pasar por alto ya que siempre se han utilizado como valores de referencia los de la población general. Actualmente, el punto de corte de los valores del antígeno de la PS libre en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo se ha colocado en menos del 30% y del 24% respectivamente⁶⁵.

5.3.1.1.5. DÉFICIT DE ANTITROMBINA.

La AT es una glicoproteína vitamina K independiente compuesta por 432 aminoácidos que actúa como anticoagulante natural, siendo el principal inhibidor de la trombina y otras proteasas séricas que intervienen en la coagulación como el factor Xa y el IXa⁸³. La AT se sintetiza en el hígado, su gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 1 y contiene siete exones y seis intrones⁸⁴.

La AT se presenta en plasma como un monómero activado o en una forma latente inactiva⁸⁵. Una molécula de la forma latente de AT puede inactivar un monómero activo formando un heterodímero; en pacientes sanas este proceso contribuye al recambio habitual de la proteína en plasma. Sin embargo este proceso puede verse acelerado por cambios en el pH o en la temperatura y puede explicar fenómenos de trombosis en pacientes portadores de variantes inestables de AT que presentan fiebre.

La AT inactiva la trombina lentamente en ausencia de heparina, lo que se llama actividad progresiva de la AT. En presencia de la heparina, la trombina o el factor Xa se inactivan rápidamente; esta es la actividad de la AT como cofactor de la heparina.

La AT tiene dos sitios activos: el centro reactivo, Arg393-Ser394, y el sitio de unión de la heparina localizado cerca del terminal amino de la molécula⁸⁶. La trombina se une al sitio reactivo y se forma un complejo inactivo que se limpia rápidamente de la circulación. El sitio de unión de la heparina transforma la molécula de AT y acelera el proceso de inactivación 4000 veces.

El déficit de AT fue la primera trombofilia descrita. Se hereda de forma autosómica dominante, presenta una penetrancia variable y afecta igualmente a ambos sexos. Se han identificado más de 127 mutaciones diferentes, es más frecuente la presentación heterocigota y parece que algunas formas homocigotas son incompatibles con la vida.

5.3.1.2. TROMBOFILIA GENÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Actualmente se encuentran en investigación otras mutaciones en genes de factores similares pero menos comunes y cuya relación con la ETEV no está clara. Por ejemplo, aunque la elevación del factor VIII se ha visto que puede ser un factor de riesgo protrombótico en el primer episodio de ETEV sin otras causas conocidas, los niveles elevados han demostrado ser un factor de recurrencia pero no debe ser visto como una trombofilia genética. Por otro lado, se desconoce en este momento qué niveles de este factor se considerarían elevados en el embarazo y qué interpretación se debe hacer respecto al riesgo de ETEV en el embarazo.

Se están estudiando también diferentes polimorfismos del gen de la protrombina que parece que pueden influir también en un aumento de riesgo de la aparición de ETEV, como la protrombina C20209T o la protrombina A1991G⁸⁷.

Existen en el mercado test genéticos como por ejemplo el Trombocode®, que incluye una batería de variantes genéticas que aumentan el riesgo trombótico del paciente o el riesgo de recurrencia trombótica (Tabla 6). Las actuales guías de práctica clínica relativas al manejo de la trombofilia no incluyen algunas de estas variantes genéticas, por tanto se desconoce el consejo y tratamiento a realizar en las personas que presentan estas mutaciones.

Tabla 6. Trombocode.

Gen/Proteína	Variantes Genéticas	Prevalencia ETEV	OR/ Riesgo trombótico
Factor V	Arg506Gln (FVL)	15-25%	7,17
Factor II (Protromb)	G20210A	6-16%	2,53
Grupo ABO (portadores A1)	rs8176719	No disponible	2,5
	rs7853989		
	Rs8176743		
	rs8176750		
Factor XII	46C>T	6%	2,79
Serpina C1	Ala384Ser	1,7%	6,01
Serpina A10	Arg67Stop	4,4%	3,2
Factor V	Arg306Thr (Cambridge)	No disponible	7,17*
Factor V	Arg306Gly (Hong Kong)	No disponible	7,17*
Factor XIII	Val34Leu	2% (homocigotos)	1

* Se asume que OR de estas mutaciones tiene el mismo valor que FVL ya que inactivan el FV de forma similar.

5.3.1.3. DESCRIPCIÓN DE TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS.

5.3.1.3.1. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO.

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) constituye una enfermedad autoinmune sistémica mediada por anticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACL) y anticuerpos anti-B2-gliproteína (B2GPI), con unos criterios diagnósticos clínico-analíticos bien definidos⁸⁸.

Los AAF pueden detectarse en el 1-5% de las mujeres sanas. La prevalencia de estos anticuerpos se incrementa al 15% en las mujeres con PGR en el primer trimestre⁸⁹, también aumenta con la edad y puede estar influenciada por enfermedades crónicas, infecciones, enfermedades malignas o el uso de algunos fármacos. La positividad en estas situaciones suele ser para anticuerpos AAF isotipo IgM a título bajo, y en tales casos no se asocia con trombosis ni con morbilidad obstétrica⁹⁰.

El SAF puede aparecer en solitario (SAF primario), como ocurre en más del 50% de los pacientes, pero también puede asociarse con enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), en el cual hasta un 20-35% de los pacientes desarrollarán un SAF secundario, y otras conectivopatías. La prevalencia del SAF primario se desconoce, pero se estima que afecta en torno al 0,5% de la población.

La morbilidad obstétrica es una de las manifestaciones clínicas del SAF, después de la trombosis tanto venosa como arterial. Las mujeres con SAF tienen un riesgo incrementado de aborto y trombosis, lo cual puede coexistir en aproximadamente un 2,5-5% de los casos. La trombocitopenia leve-moderada es también una manifestación frecuente, aunque no incluida dentro de los criterios diagnósticos.

Se define como SAF según los Criterios de Sidney (2006) la asociación de al menos uno de los test de laboratorio que detecta AAF con clínica trombotica (venosa o arterial) y/o

complicaciones gestacionales. A esta última situación también se le denomina SAF obstétrico (Tabla 7).

Para el diagnóstico de SAF se requiere al menos la presencia de una manifestación clínica junto con la positividad, media-alta, para uno de los anticuerpos AAF, confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de 12 semanas. Otras manifestaciones obstétricas que no están recogidas en los criterios diagnósticos, pero que pueden ser secundarias a este síndrome, son la trombosis materna relacionada con el embarazo y el RCFIU.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de SAF⁸⁸.

Criterios clínicos	
Trombosis vascular	Venosa
	Arterial
	Pequeños vasos
Patología obstétrica	1 o más pérdidas fetales después de la semana 10
	3 o más abortos consecutivos antes de la semana 10
	Parto prematuro (< 34 semana) por eclampsia, PE o RCFIU (insuficiencia placentaria)
Criterio analíticos	
Anticoagulante lúpico (AL)	
Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM (ACL)	
Anticuerpos anti- β_2 glicoproteína IgG o IgM (anti- β_2 GPI)	

El mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, y de complicaciones obstétrica, parece estar relacionado con la triple positividad para los tres anticuerpos AAF. En la práctica, el AL sigue siendo el mayor predictor de trombosis y aborto⁹¹. En cuanto a los anticuerpo ACL, también se asocian a un aumento del riesgo de aborto, pero en menor grado. Respecto a los anticuerpos anti-B2GPI, dos revisiones sistemáticas han propuesto recientemente que sustituyan a los ACL en los criterios de clasificación⁹².

El SAF cuando tiene una presentación solo obstétrica o no cumple los criterios de Sidney se denomina síndrome MOAFF, traducción de las siglas en inglés OMAPS (obstetric morbidity associated to antiphospholipid antibody syndrom). Este síndrome incluye mujeres que tienen complicaciones en el embarazo posiblemente relacionadas con AAF no incluidas en los criterios de Sidney como son la PE tardía, el parto prematuro tardío o dos más fallos de implantación inexplicados, que no tienen antecedentes de trombosis previa o que cumplen criterios de laboratorio como la presencia de anticuerpos no estándar, por ejemplo: antianexina A5, antifosfatidilserina, antiproteína S, antiprotrombina, o los mismos anticuerpos estándar pero que no se detectan a las 12 semanas o en más de dos ocasiones, o cuando se detectan durante el embarazo o cuando se detectan a títulos bajos. Revisiones futuras de los criterios diagnósticos podrían incluir algunos de estos criterios.

Por último, el síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) aunque es muy poco frecuente, es una afección muy grave y con una alta mortalidad. Para su diagnóstico se requiere la afectación trombótica de tres o más órganos, sistemas o tejidos, que se desarrolla de forma simultánea o en menos de una semana. Es imprescindible la confirmación histopatológica de trombosis de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido, y la confirmación de la presencia de AAF. Además de las manifestaciones típicas del SAF, el CAPS puede acompañarse de otras como el síndrome de HELLP en el 53% de los casos, infartos placentarios en el 27% y trombosis de la vena pélvica y microangiopatía trombótica del miometrio en el 7%.

5.3.1.3.2. RESISTENCIA DE LA PROTEÍNA C ACTIVADA.

En varios estudios in vitro se han identificado diferentes condiciones que influyen en la aparición de resistencia a la PCA, como son: niveles elevados de factor VIII, aporte exógeno de estrógenos (anticonceptivos, terapia hormonal sustitutiva...), procesos oncológicos, presencia de AAF⁹³, proteinuria, elevado IMC y tabaquismo.

5.3.1.3.3. DÉFICIT DE PROTEÍNA C.

El déficit de PC se puede producir por diversos factores como son: enfermedades hepáticas, infecciones, patología respiratoria, coagulación intravascular diseminada (CID), postoperatorios, cáncer o diversos fármacos⁹⁴.

5.3.1.3.4. DÉFICIT DE PROTEÍNA S.

El déficit de PS adquirido se ha descrito durante el embarazo y con el uso de anticonceptivos⁹⁵. Pasados tres meses tras el parto se espera una normalización de los valores de la PS. Es por esto que en un estudio de trombofilia se recomienda esperar 3 meses tras el parto para solicitar una determinación de PS, para así poder discernir si se debe a la gestación o es independiente.

Otros factores descritos que pueden influir en un déficit de PS son: el consumo por situaciones como la coagulación intravascular diseminada o la ETEV, la infección por VIH, el síndrome nefrótico, hepatopatía y tratamientos quimioterápicos⁹⁶.

5.3.1.3.5. DÉFICIT DE ANTITROMBINA.

Hay varias situaciones fisiopatológicas que condicionan una disminución en las concentraciones de AT en sangre pero no hay evidencia científica de que estas contribuyan

a un aumento de riesgo de trombosis ni está indicado el tratamiento anticoagulante en estas circunstancias⁹⁷.

Puede haber un consumo acelerado de AT en la CID, en la trombosis, en la sepsis, en una cirugía mayor y en una PE. Puede estar disminuida la síntesis de AT en pacientes con cirrosis hepática. Puede estar aumentada su excreción renal en pacientes con síndrome nefrótico, en el cual sí existe un estado de hipercoagulabilidad y riesgo aumentado de ETEV. Por último, pueden influir en los niveles de AT algunos fármacos, como los anticonceptivos hormonales, los quimioterápicos y la heparina⁹⁸.

5.3.2. ESTUDIO DE TROMBOFILIA.

El estudio de trombofilia hereditaria debe incluir como mínimo la evaluación de la mutación FVL, la mutación de la protrombina, de la AT, y las deficiencias de la PS y PC.

Además, en las pacientes con CVG deberían buscarse AAF que, como se ha explicado, forman parte de las llamadas trombofilias adquiridas.

Clásicamente se incluía en el estudio de trombofilia el metabolismo de la HCY, pero actualmente no está recomendada la medida de los niveles de HCY como parte del estudio de trombofilia ni la determinación de los polimorfismos de la MTHFR (C677T, A1298C). Ocasionalmente, se han descrito niveles altos de HCY en la sangre de pacientes con ETEV pero no han demostrado una clara elevación del riesgo⁹⁹. La presencia de polimorfismos en la MTHFR en la población general es relativamente común (36%)¹⁰⁰ y se relacionan con niveles bajos de ácido fólico en sangre, pero tampoco representan un riesgo mayor de ETEV¹⁰¹ ni acarrea riesgos para el embarazo¹⁰². En cualquier caso, es raro encontrar niveles altos de HCY en las gestantes controladas en la consulta prenatal, dado que la mayoría de las embarazadas toman complementos multivitamínicos que contienen folatos para reducir el riesgo de defectos del tubo neural y éstos tienen el efecto de reducir los niveles de HCY. Si en alguna gestante se conoce la presencia en sangre de un polimorfismo de la MTHFR es aconsejable recomendar un compuesto con ácido fólico, o mejor aún, metafólin, para asegurar su correcto metabolismo.

5.3.3. CRIBADO DE TROMBOFILIA.

5.3.3.1. CRIBADO GENERAL EN POBLACIÓN ASINTOMÁTICA.

Las técnicas de cribado se usan en la práctica clínica para identificar individuos con riesgo de padecer una enfermedad o una complicación.

El cribado de trombofilias en la población general, asintomática y con bajo riesgo de trombosis, no está recomendado por:

- la baja frecuencia de las manifestaciones clínicas en la población general.
- la baja penetrancia de las manifestaciones clínicas en los portadores de las trombofilias más frecuentes (FVL y protrombina G20210A).
- la falta de seguridad y coste-efectividad de una profilaxis a largo plazo si se encuentra la trombofilia.

Sabiendo que la herencia de los diferentes tipos de trombofilia es autosómica dominante, la mitad de los familiares de primer grado de cada paciente que presenta un ETEV y una trombofilia son portadores de trombofilia. Sin embargo, el valor del cribado en población asintomática y sin factores de riesgo, sigue siendo controvertido.

La identificación mediante el cribado de personas con trombofilia hereditaria permitiría teóricamente la instauración de una profilaxis anticoagulante, bien permanente o bien durante las situaciones de riesgo. Sin embargo no hay evidencia que justifique esta profilaxis en pacientes asintomáticos¹⁰³.

Aunque la profilaxis anticoagulante en pacientes asintomáticos no puede ser universalmente justificada, hay algunas situaciones de riesgo potencial, como puede

ser una cirugía mayor, un traumatismo, una inmovilización mayor a una semana, el embarazo y el puerperio, que podrían beneficiarse de un cribado familiar y en las que habría que valorar un tratamiento profiláctico¹⁰⁴.

Además, las personas con trombofilia tienen que ser instruidas acerca de las precauciones que deberían tener y los síntomas más tempranos de ETEV. Por ejemplo, se podría asesorar mejor a una mujer de cara a un embarazo, a la toma de anticonceptivos¹⁰⁵ o de terapia hormonal sustitutiva y en caso de inmovilización prolongada.

Por otra parte, se sabe que los portadores de un defecto combinado tienen un riesgo mayor de trombosis que sus familiares con una única mutación. Se ha descrito que aproximadamente el 75% de los miembros de una familia que son portadores de dos trombofilias han sufrido un episodio de ETEV, comparado con un 20% de los portadores de una única mutación. Este porcentaje parece un poco elevado y los estudios podrían estar influenciados por algunos sesgos¹⁰⁶.

Se debe hacer un estudio individualizado de cada caso para realizar el cribado de trombofilia a aquellos que puedan beneficiarse de esta información y tener en cuenta las preferencias de cada persona.

Las indicaciones de solicitud de cribado de trombofilia según las diferentes Guías Clínicas o Sociedades científicas¹⁰⁷ se presentan a continuación (Tabla 8).

Tabla 8. Indicaciones de cribado de trombofilia.

	RCOG 2011	ACCP 2012	ASMR 2012/2013	SIGEP/ESHRE
AAF	PGR del 1er trimestre o una o más pérdidas del 2º trimestre (Grado D)	PGR antes de la 10 sem. de gestación (Grado IB)	Incluyendo anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anti- β 2 glicoproteína	PGR antes de 10 sem, una o más pérdidas fetales \geq 10 sem. morfológicamente normal, prematuros \leq 34 sem. con PE o insuficiencia placentaria

Trombofilia hereditaria	Pérdidas gestacionales del 2º trimestre (Grado D)	No se recomienda screening en mujeres con CVG (Grado 2C).	No se recomienda screening en mujeres con CVG	Se recomienda en el contexto de investigación clínica
<p>RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ACCP: The American College of Chest Physicians Evidenced Based Clinical Practice Guidelines, ASRM: The American Society of Reproductive Medicine, SIGEP/ESHRE: The Special Interest Group Early Pregnancy of the European Society for Human Reproduction and Embriology.</p>				

5.3.3.2. CRIBADO EN EL EMBARAZO.

El screening universal no está indicado pero existen ciertas circunstancias en la gestación y en el puerperio que justifican el estudio de trombofilia en la mujer.

Se considera indicado el cribado de trombofilia en mujeres con factores de riesgo de ETEV concurrentes con el embarazo, como pueden ser una fractura de fémur, una cirugía mayor o una inmovilización prolongada. Estas situaciones aisladas tienen un riesgo bajo de ETEV pero junto con el embarazo o el puerperio aumenta el riesgo y por ello, se recomienda tromboprolifaxis anteparto. El nivel de riesgo queda determinado por el tipo de trombofilia¹⁰⁹ que presenta la paciente y por la existencia de historia de trombosis personal o en la familia (Tabla 4).

Las pacientes con antecedentes de ETEV idiopático o recurrente deberían realizar tromboprolifaxis en el embarazo y el puerperio independientemente de la presencia de trombofilia aunque podrían beneficiarse de realizar el estudio de trombofilia si no se ha realizado previamente para identificar un posible factor desencadenante y por el interés para sus familiares cercanos por si comparten la mutación.

El cribado está también justificado en pacientes embarazadas que tienen un

antecedente familiar de primer grado (padres o hermanos) de ETEV antes de los 50 años o una historia familiar de alto riesgo de trombofilia⁶⁵.

Por último, existe controversia en si existe indicación de cribado de trombofilia en pacientes con CVG, si es efectiva la tromboprofilaxis para evitar estos eventos adversos en futuras gestaciones y si requieren algún tipo de tratamiento o seguimiento.

Por todo esto la valoración de la indicación del estudio de trombofilia debe hacerse de forma individualizada, estudiando el caso de cada paciente, sus factores de riesgo y los beneficios que podrían obtenerse al conocer esta información.

5.3.4. COSTE SANITARIO: DE LOS ESTUDIOS DE TROMBOFILIA A LAS COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES.

En la situación económica actual de la Sanidad Pública parece importante conocer el coste del estudio de trombofilia, y si se comprobara la relación con las CVG y el beneficio de la tromboprofilaxis, conocer también, cuánto dinero se podría ahorrar por evitar acontecimientos adversos gestacionales.

El coste de los procedimientos se obtiene del Boletín Oficial Autonómico (BOA) a partir de los costes asignados a los diferentes GRD. Entendemos por GRD los Grupos Relacionados por el Diagnóstico que constituyen un sistema de clasificación de pacientes que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital (es decir, su casuística) con el coste que representa su asistencia.

Las técnicas de inmunohistoquímica y de PCR que se requieren para la determinación de trombofilia en sangre, cuestan unos 360 euros aproximadamente en Aragón. Los costes sanitarios de un embarazo normal en Aragón se reflejan en la tabla 9.

Tabla 9. Costes según GRD en Aragón.

Proceso o GRD	COSTE
Primera consulta de Obstetricia	50 €
Asistencia a un parto vaginal	700 €
Asistencia a un parto por cesárea	1300 €
Día de ingreso hospitalario en Obstetricia	292 €
Cuidado de recién nacido sano diario	35 €
ETEV (GRD del 128: tromboflebitis profunda al 130: trastornos vasculares periféricos complicados)	Entre 2265 y 3600 €
Cuidados neonatales en prematuros (GRD del 600: gran prematuro que sale del hospital vivo al 650: más de 2500g que no requiere UCI)	Entre 500 y 100000 €
Cesáreas de alto riesgo (GRD 651 y 652, con o sin complicaciones)	Entre 3423 y 4419 €
Día de ingreso materno en UCI	1205 €
Diagnóstico de fertilidad	Entre 1200 y 1600 €

5.4. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y GESTACIÓN.

La ETEV, a pesar de ser una patología infrecuente, continúa siendo desde hace años la causa directa más frecuente de mortalidad materna en países desarrollados.

Las mujeres embarazadas tienen un riesgo de ETEV 4 ó 5 veces superior que las no

embarazadas. Aproximadamente el 80% de los eventos trombóticos en el embarazo son venosos, con una prevalencia del 0,76 por 1000 en menores de 35 años, incrementándose con la edad hasta el 1,72 por 1000^{110,111}. El riesgo es mayor con un antecedente de ETEV y cuando existe alguna trombofilia, la cual está presente hasta el 50% de los casos. La ETEV, incluyendo la embolia pulmonar (TEP), supone 1,1 muertes por cada 100.000 partos y es la causa del 9% de todas las muertes maternas en Estados Unidos¹¹². El 50% de los episodios se producen a lo largo del embarazo y la otra mitad en el puerperio^{113,114,115}.

El problema de la morbimortalidad materna relacionada con la ETEV es una deficiencia en la identificación de pacientes con riesgo en la gestación y en el puerperio, y un retraso en el diagnóstico y tratamiento del cuadro. La prevalencia y gravedad de este cuadro exige una especial atención.

5.4.1. FACTORES IMPLICADOS EN EL RIESGO DE ETEV EN LA GESTACIÓN.

Durante el embarazo se producen alteraciones que suponen un aumento del riesgo trombótico que coincide con la triada de Virchow: hipercoagulabilidad, estasis venoso y daño endotelial.

5.4.1.1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LOS FACTORES DE COAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO.

La coagulación es un proceso complejo que requiere un equilibrio delicado entre factores protrombóticos y factores trombolíticos. El embarazo inclina este equilibrio hacia un estado de hipercoagulabilidad para asegurar la hemostasia tras el parto¹¹⁶.

Las concentraciones de factores protrombóticos y trombolíticos se modifican durante el embarazo dependiendo la mayoría de los estrógenos. Muchos de estos cambios se observan también en mujeres que reciben tratamiento con anticonceptivos (Tabla 10).

Tabla 10. Factores que se modifican con el embarazo¹¹⁷.

	FACTORES
Aumento	Fibrinógeno Factor VIII o Ag. Von Willebrand. Factores III, XII, X Fibrinopéptido A Inhibidor del activador del plasminógeno. α2-macroglobulina. Dímero D
Disminución	Plaquetas Proteína S Factores XI, XIII.

5.4.1.2. ESTASIS VENOSO A NIVEL PELVIANO Y DE EXTREMIDADES INFERIORES.

El estasis venoso comienza al final del primer trimestre y es secundario a la disminución del tono venoso por efecto de la progesterona y a la compresión de la vena cava inferior provocada por el útero grávido. El 90% de las TVP acontecen en la pierna izquierda, debido a su anatomía. La mayoría son de localización iliofemoral (72%) y sólo un 9% son de localización exclusiva de las venas de la pantorrilla; el 9% restante afectan a otras venas, como la cerebral, la yugular, la subclavia o la axilar¹¹⁸. En las venas iliofemorales hay más riesgo de desarrollar un TEP.

5.4.1.3. FACTORES DE RIESGO ADICIONALES EN LA GESTACIÓN.

Entre los factores de riesgo relacionados con la aparición de una ETEV en mujeres embarazadas, además de los factores de riesgo clásicos, se incluyen¹¹⁹:

- Factores preexistentes, como edad superior a 35 años, obesidad (IMC >30), paridad superior a 3, comorbilidad médica (LES, anemia de células falciformes, cáncer, síndrome nefrótico), paraplejia, tabaquismo, raza negra, presencia de grandes venas varicosas, la trombofilia y la historia familiar o personal de ETEV.
- Factores transitorios o de nueva aparición, como hiperestimulación ovárica, hiperémesis gravídica, deshidratación, cirugía en embarazo o puerperio, infección sistémica, ingreso o inmovilidad superior a 4 días, embarazo múltiple, viajes con una duración superior a 6-8h, PE y cesárea.

5.5. CVG Y TROMBOFILIA.

La prevención de la patología derivada de una placentación anómala es uno de los retos más importantes para la obstetricia moderna.

Por ejemplo, en la actualidad se considera que una de las razones del fracaso de las estrategias preventivas de la PE y de la RCFIU es que las intervenciones propuestas para prevenirlas se inician demasiado tarde, en la mayoría de los casos al final del segundo trimestre de gestación o en el tercero, cuando el proceso de placentación está concluido y la disfunción placentaria ya está establecida. Una valoración más temprana, previa al desarrollo de esta disfunción placentaria, nos permitiría mejorar el valor predictivo de las pruebas utilizadas para diagnosticar estas patologías¹²⁰.

Como se ha explicado anteriormente, la trombofilia aumenta el riesgo de ETEV materna en el embarazo y se ha hipotetizado con que podrían ser la causa de trombosis en

las zonas de bajo flujo de la cara materna de la placenta, provocando CVG mediadas por la placenta, como son las PGR, las pérdidas fetales, la PE, el RCFIU y el DPPNI.

Parece improbable que la trombofilia sea un factor de riesgo mayor en la mayoría de las CVG, pero algunos estudios retrospectivos sugieren un vínculo con mutaciones del FVL o de la protrombina y la deficiencia de las PC y PS. Sin embargo otros estudios prospectivos no han podido demostrar ninguna asociación¹²¹.

Esta controversia sugiere que existe una asociación baja en una determinada población de alto riesgo. La mayoría de los trabajos publicados presentan estudios caso-control y estudios retrospectivos de cohortes de pequeño tamaño muestral que recogen una población heterogénea y frecuentemente ofrecen resultados contradictorios, que en parte pueden ser debidos a la influencia de varios factores de confusión que no son analizados apropiadamente¹²².

A continuación se presentan dos estudios con un amplio número de casos que han profundizado en este tema.

El metaanálisis de Abou-Nassar que estudia la asociación entre trombofilia adquirida, AAF y CVG, realiza una revisión de 28 estudios, analiza la asociación de los AAF con la PE (OR: 2,34, IC95%:1,18-4,64), la RCFIU (OR: 4,65, IC95%:1,29-16,71), y con las pérdidas fetales tardías (OR: 4,73, IC95%:1,08-20,81). Asimismo, los ACL se asociaron con PE (OR: 1,52, IC95%:1,05-2,20) y pérdidas fetales tardías (OR: 4,29, IC:95%:1,34-13,68)¹²³.

A partir de una cohorte de nacimientos en Dinamarca en 5 años, en el que se invitó a participar al 50% de las mujeres embarazadas, Lykke condujo un estudio de caso-control anidado para examinar la aparente asociación entre la mutación del FVL y en el gen de la protrombina y las CVG. Los casos incluyen pacientes con PE severa reconocida (n=263), RCFIU severo (P<3) (n=1227) y DPPNI (n=308). Los controles (n=1856) fueron seleccionados de forma randomizada a partir de un grupo de alrededor de 90000 pacientes. Este autor

encontró una asociación positiva pero débil entre el FVL y la PE severa (OR: 1,6, IC95%:1,1-2,4), la RCFIU (OR: 1,4, IC95%:1,1-1,8) y el DPPNI (OR: 1,7, IC95%:1,2-2,4). No se encontró relación con la mutación de la protrombina¹²⁴.

Estos estudios parecen confirmar que la asociación, aunque débil, existe, por lo que parece que contribuyen a la enfermedad aunque no son la única causa.

A continuación se desglosan estudios de cada CVG y la relación con la trombofilia evidenciada hasta este momento.

5.5.1. PÉRDIDAS GESTACIONALES DE REPETICIÓN.

- El metaanálisis de Rey que incluye 31 estudios caso-control, cohortes y estudios transversales¹²⁵ en los que se calculaba la OR con un intervalo de confianza del 95%:
 - FVL: pérdidas gestacionales antes de las 13 semanas (OR: 2,01, IC95%:1,13-3,58) y después de la semana 22 (OR: 7,83, IC95%:2,83-21,7), PGR y pérdidas no recurrentes después de la semana 19 (OR: 3,26, IC95%:1,82-5,83).
 - Protrombina: pérdidas gestacionales tempranas (OR:2,56, IC95%:1,04-6,29) y pérdidas tardías no recurrentes (OR: 2,30, IC95%: 1,09-4,87).
 - El déficit de PS se relacionó con las pérdidas tardías no recurrentes (OR: 7,39, IC95%:1,28-42,6) y la asociación con las PGR está menos clara (OR: 14,7, IC95%:0,99-218).
 - Los déficits de PC y de AT no se vieron asociados significativamente con las pérdidas gestacionales. Sin embargo, esto podría ser secundario a que el tamaño de la muestra de estas trombofilias era muy pequeño, debido a la baja prevalencia de estas trombofilias en el estudio, o en la población general y en este estudio en particular.

- La Cohorte Prospectiva Europea de Trombofilia (EPCOT) comparó a 843 mujeres con trombofilia, 571 de las cuales tuvieron 1524 embarazos, con 541 mujeres control, 395 de las cuales tuvieron 1019 embarazos. Ellos definen una pérdida gestacional temprana aquella que se produce antes de las 28 semanas de gestación y una muerte fetal por encima de las 28 semanas¹²⁶.
 - El número de pérdidas gestacionales era mayor en mujeres con trombofilia (29,4 vs. 23,5%, OR: 1,35, IC95%:1,01-1,81). La OR sólo era estadísticamente significativa en muertes fetales (OR: 3,6, IC95%:1,4-9,4) y no en pérdidas gestacionales tempranas (OR: 1,27, IC 95%:0,94-1,71).
 - La OR en mujeres con pérdidas fetales con un trombofilia múltiple era de 14,3 (IC95%: 2,4-86), sugiriendo un efecto dosis respuesta.
 - La OR para muertes fetales según el distinto tipo de defecto es de 5,2 para el déficit de AT (IC95%:1,5-18,1), de 2,3 para el déficit de PC (IC95%:0,6-8,3), de 3,3 para el déficit de PS (IC95%:1-11,3) y de 2 para el FVL (IC95%:0,5-7,7).

En contraste con la relación entre trombofilias hereditarias y muertes fetales, no existe una asociación estadísticamente significativa entre trombofilia y pérdidas gestacionales tempranas, a excepción del déficit de AT.

Aunque existen claras diferencias en la definición de pérdidas gestacionales entre el metaanálisis de Rey y el estudio EPCOT, ambos muestran una fuerte asociación entre trombofilia hereditaria y pérdidas gestacionales tardías y escasa asociación con las tempranas.

- La relación con las pérdidas gestacionales tardías también fue confirmada en el estudio de cohortes de Roque, que incluía 491 mujeres con trombofilia y

pérdidas gestacionales¹²⁷. A las pacientes se les estudió la presencia de FVL, RPCa, la protrombina, la hiperhomocisteinemia, los déficits de AT, de PC y PS, y los ACL y AL.

- La presencia de una o más trombofilia materna resultó ser protectora de las PGR por debajo de la 10ª semana de gestación. (OR: 0,55, IC95%:0,33-0,92 para una mutación y OR: 0,48, IC95%:0,29-0,78 para varias mutaciones). Además las mujeres que habían experimentado una pérdida gestacional del primer trimestre euploide tenían menos trombofilia materna identificada que las mujeres con una pérdida aneuploide. (OR: 1,03, IC95%:0,38-2,75).
- La trombofilia materna sí se vio asociada con un riesgo elevado de pérdida gestacional por encima de la semana 14 (OR: 3,41, IC95%:1,9-6,1 para una mutación y OR: 3,86, IC95%:2,26-6,59 para varias mutaciones).

La paradoja de la acción protectora de la trombofilia materna frente a las pérdidas gestacionales tempranas no es una sorpresa si se piensa en la fisiopatología de la implantación trofoblástica. El inicio del embarazo se asocia con un ambiente bajo en oxígeno (presiones de oxígeno de 17 ± 7 mmHg en la semana 8-10 de gestación y de $60,7 \pm 8,5$ en la semana 13), con el trofoblasto anidando en el espacio intervillósario y con un sistema de bajo flujo Doppler en la circulación uteroplacentaria. De hecho el oxígeno podría ser dañino en el periodo embrionario. Es por todo esto que el efecto de la trombofilia materna en la circulación uteroplacentaria podría ser nocivo en el periodo gestacional tardío pero no al principio del primer trimestre del embarazo¹²⁸.

Últimamente se están estudiando otras mutaciones relacionadas con los fracasos de implantación, como puede ser el factor V H1299R (HR2) o factor V no Leiden. En un estudio retrospectivo de cohortes en la Unidad de Reproducción del equipo del Dr. Ozgu realizado entre enero de 2010 y enero de 2013, en el que se estudiaron 229 mujeres con PGR y 50 mujeres fértiles sin antecedentes, se investigaron 8 mutaciones: FVL, factor V HR2, protrombina G20210A, factor XIII V4I, PAI1 4G/5G, MTHFR C677T y A1298C y haplotipo A3 de EPCR. Se observó que la presencia de mutación heterocigota del factor V (HR2) fue

significativamente mayor en mujeres con PGR que en el grupo control (18,6% vs. 2% p=0,011)¹²⁹.

5.5.2. RETRASO DE CRECIMIENTO FETAL INTRAÚTERO.

Estudios recientes sobre la relación entre la RCFIU y la trombofilia han encontrado tasas del 4,5% de mutación en el FVL y del 2,5% de mutación en el gen de la protrombina¹³⁰ en fetos con peso por debajo del percentil 10.

En una revisión de Howley en 10 estudios de casos y controles FVL se asocia con un aumento de riesgo de RCIU con una OR: 2,7 (IC 95%:1,3–5,5) y la mutación del gen de la protrombina con una OR: 2,5 (IC 95%:1,3-5)¹³¹. Sin embargo en 5 estudios de cohortes (3 prospectivos y 2 retrospectivos) el RR fue de 0,99 (IC 95%:0,5-1,9).

El metaanálisis de Alfirevic en 2002, sugiere la relación entre el déficit de PS y el RCFIU (OR: 10,2, IC95%:1,1-91), pero no con el déficit de PC¹³².

Todos estos estudios están realizados sobre una muestra pequeña, son de baja calidad, presentan intervalos de confianza muy amplios y no definen claramente los diferentes tipos de restricción de crecimiento por lo que es necesario continuar investigando para obtener mayor evidencia científica.

5.5.3. ABRUPTIO PLACENTAE.

El estudio de la relación existente entre las trombofilias y el DPPNI es difícil puesto que la incidencia de ambos procesos es baja y existen otros factores de confusión como la HTA o el uso de tóxicos. Así, a pesar del escaso número de estudios y que la mayoría incluyen un número pequeño de pacientes, se ha encontrado mayor incidencia de DPPNI en mujeres con la mutación del FVL y el gen de la protrombina (18-20% frente al 2-3%)¹³³.

5.5.4. PREECLAMPSIA.

La mayoría de los estudios publicados hasta el año 2002 informaban de un discreto aumento de la prevalencia de trombofilia hereditaria entre las mujeres con PE con una Odds Ratio entre 2 y 4. Estudios posteriores han negado esta asociación. La razón de esta aparente contradicción se encuentra, como en el caso de las demás CVG, en las diferencias metodológicas entre los estudios, que se concretan en distintas definiciones de la entidad, diferentes orígenes genéticos de las poblaciones estudiadas, grado de severidad de la enfermedad y metodología en el estudio de la trombofilia.

Hasta la fecha, la evidencia sugiere que sólo la PE severa de inicio precoz (antes de la semana 34ª de gestación) muestra un vínculo significativo con la trombofilia hereditaria además de la adquirida. Aquellas pacientes que presentan formas leves de la enfermedad y con aparición tardía en el curso de la gestación no parecen mostrar dicha asociación. Las pacientes con PE severa y trombofilia positiva presentan, además, mayor riesgo de recurrencia en sucesivas gestaciones, así como de morbilidad materna comparada con aquellas pacientes con PE pero con estudio de trombofilia negativo¹³⁴.

5.5.5. COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES, TROMBOFILIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

Un grupo de obstetras holandeses ha estudiado la coexistencia de factores de riesgo cardiovasculares y protrombóticos en mujeres con un antecedente personal de PE. Se evaluaron 1297 mujeres no embarazadas con un antecedente personal de PE a los 6-12 meses postparto y analizaron cuatro perfiles de riesgo: riesgo cardiovascular (HTA o HTA latente: bajo volumen plasmático, aumento de resistencias vasculares o ambos), síndrome metabólico según los criterios de la OMS, trombofilia materna (FVL, protrombina o déficit de PC o PS) e hiperhomocisteinemia. Se detectaron uno o más perfiles de riesgo en un 77,6% de las mujeres estudiadas, siendo el más prevalente el riesgo cardiovascular. El síndrome metabólico y la hiperhomocisteinemia fueron más bajos en mujeres con un parto a una edad más temprana, mientras que la trombofilia no. Hay un pequeño solapamiento menor al 2% entre el síndrome metabólico, la trombofilia y la hiperhomocisteinemia. Estos

autores concluyen que el riesgo cardiovascular está presente en dos tercios de las mujeres que presentaron una PE y que los otros tres perfiles de riesgo están presentes en un 10-20% de las mismas. La prevalencia de los factores de riesgo, excepto la trombofilia, decrece con la edad gestacional al parto en el embarazo anterior¹³⁵.

Debido a la aparición de estudios como éste, las CVG comienzan a ser consideradas como enfermedades cardiovasculares puesto que han demostrado que mujeres con antecedentes de PE o pérdidas gestacionales, tienen más riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular. Por todo esto, en los próximos años se podría incluir en la práctica clínica, el estudio de posibles factores de riesgo trombótico en estas mujeres.

5.6. CVG Y TROMBOSIS PLACENTARIA.

El grupo de Demirel propuso analizar la relación entre las CVG y los resultados neonatales de mujeres portadoras de trombofilia que en el estudio histopatológico post-parto de las vellosidades placentarias presentaban trombosis. El método que utilizaron fue el estudio de placentas de embarazos de alto riesgo, pérdidas fetales inexplicadas o de niños que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatal. En 6 meses se analizaron 800 placentas, encontrándose en 30 de ellas trombosis en las vellosidades placentarias. La mitad de las madres habían tenido un resultado obstétrico adverso previamente, como mínimo una pérdida gestacional. El 60% (18) de los neonatos fueron prematuros. El 75% (24) de los neonatos requirieron unidad de cuidados intensivos neonatal y el índice de mortalidad fue del 9,3%. Cinco de los niños tenían anomalías congénitas. Todas las madres analizadas (n=7) tenían al menos una mutación para una trombofilia. Con estos datos concluyen que alguna vasculopatía fetal severa parece ser un factor predisponente para tener un resultado obstétrico adverso. El estudio placentario puede tener interés en el análisis del proceso fisiopatológico para hacer profilaxis de futuros eventos adversos en otros embarazos¹³⁶.

Sin embargo una génesis basada exclusivamente en un mecanismo trombótico no permite explicar dos aspectos capitales en las CVG:

- La génesis de las pérdidas gestacionales precoces que acontecen antes de las 10-12 semanas de gestación. La circulación uteroplacentaria (y con ello la posibilidad de trombosis) no se establece hasta llegar a ese periodo, por lo que únicamente dicho mecanismo, por si solo, no permitiría explicar este tipo de pérdidas.
- El hecho, relativamente frecuente, de que en el examen anatomopatológico placentario en los casos de óbito fetal la extensión y severidad de la trombosis no justifica el resultado perinatal.

También los datos procedentes de la investigación en animales sugieren la existencia de otros mecanismos. Así, el tratamiento con fondaparinux o hirudina, fármacos con acción puramente anticoagulante, no es capaz de impedir la pérdida gestacional en la rata, aun administrándose a dosis equivalentes a las empleadas con la HBPM.

Por todo ello se han propuesto otra serie de mecanismos fisiopatológicos alternativos o complementarios en los que la trombofilia, actuarían, no primordialmente de modo protrombótico, sino por un mecanismo proinflamatorio y/o afectando, a nivel de la unión materno-fetal, tanto el grado de invasión como de diferenciación del trofoblasto necesarios para una satisfactoria placentación y evolución de la gestación.

En este sentido, existe información de experimentación humana y animal in vivo e in vitro. Di Simone^{137,138} muestra en dos estudios muy interesantes como los AAF afectan directamente a las células trofoblásticas, reduciendo la capacidad de invasión del trofoblasto, su diferenciación, la formación de sincitios y la producción de β HCG. Similares resultados se concluyen en la publicación de Quenby¹³⁹. Asimismo, la activación del complemento parece ser una vía necesaria de actuación de los AAF con importantes consecuencias en la aparición de la pérdida gestacional. En efecto, su activación parece ser causal y esencial en la pérdida gestacional inducida por AAF en el ratón gestante tratado con

AFF mono o policlonales. Más aun, el bloqueo de su activación es capaz de prevenir la pérdida gestacional.

Recientemente se ha puesto de manifiesto también que los AAF ocasionan disminución in vitro de la síntesis y secreción de HB-EGF (factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina). Esta sustancia desempeña un papel importante en la implantación del blastocisto y su secreción se halla reducida en los estados hipertensivos del embarazo asociados a invasión defectuosa del trofoblasto. En el mismo experimento Di Simone mostró que la disminución de su producción es reversible por acción de la HBPM.

Con todo esto puede establecerse la hipótesis de que los AAF podrían actuar tanto por mecanismos protrombóticos, como proinflamatorios y sobre la capacidad del trofoblasto precoz para establecer una placentación adecuada con una participación distinta en cada uno de los tipos de pérdidas gestacionales. Así, la vía no trombótica podría tener una importancia capital en las pérdidas gestacionales precoces, mientras que en las tardías es posible que al componente anterior se le añada el componente trombótico.

Por lo tanto, la mera hipercoagulabilidad parece improbable que sea el mecanismo exclusivo involucrado en las CVG y es muy probable que los efectos en la diferenciación trofoblástica y en la placentación precoz estén implicados a través de mecanismos aún no plenamente conocidos, pero en los que, a tenor de la información actual, la HBPM y la HNF pueden desempeñar un papel.

5.7. CVG Y OTROS FACTORES DE RIESGO.

5.7.1. MARCADORES SÉRICOS DE ANEUPLOIDIA.

A partir del desarrollo de los test de cribado de las aneuploidias en el primer trimestre de gestación se ha postulado su utilidad, solos o incluyendo nuevos marcadores bioquímicos o biofísicos, en el estudio de otras patologías maternas y fetales, en lo que se ha venido a llamar la inversión de la pirámide del cuidado prenatal¹⁴⁰.

Desgraciadamente, el uso aislado de la β -HCG libre, PAPP-A, AFP y uE3 parecen tener un escaso rendimiento diagnóstico de la disfunción placentaria¹⁴¹. La PAPP-A es la única de estas moléculas que de forma aislada detecta un 50% de los retrasos de crecimiento a expensas de un 10% de falsos positivos¹⁴².

Derbent ha realizado un estudio caso-control con 50 mujeres embarazadas con trombofilia hereditaria y 100 embarazadas control. Cada mujer con trombofilia recibió HBPM durante todo su embarazo. Los niveles de los marcadores séricos de aneuploidias del primer y del segundo trimestre fueron significativamente más bajos en el grupo de mujeres con trombofilia: PAPP-A (0,6 vs. 0,9 $p < 0,0001$), β -HCG en el primer trimestre (0,9 vs. 1,1 $p < 0,001$), AFP (0,7 vs. 1,1 $p = 0,027$), uE3 (estriol no conjugado) en el segundo trimestre (0,9 vs. 1,1 $p < 0,001$). El estudio multivariante revela que los niveles de β HCG y estriol son independientes de las complicaciones vasculares gestacionales. Concluyen que las embarazadas con trombofilia hereditaria, a pesar de estar con profilaxis con heparina, presentan niveles disminuidos de los marcadores del primer y segundo trimestre. Sin embargo, niveles bajos de los marcadores del segundo trimestre pueden indicar riesgo de complicaciones vasculares gestacionales independientes de la trombofilia materna¹⁴³. Un estudio posterior de Karsli con una población mayor, 872 mujeres, encontró unos valores de PAPP-A más altos y unos de β -HCG y translucencia nucal más bajos en las mujeres con trombofilia hereditaria ($p < 0,001$). Sería necesario reajustar estas variaciones para el cálculo de riesgo en las pacientes con trombofilia¹⁴⁴.

Los marcadores bioquímicos habituales de cribado de aneuploidías se han considerado como pruebas escasamente predictivas para CVG, por lo que continuamente surgen nuevos marcadores para su uso de forma aislada o en combinación con los ya existentes.

5.7.2. DOPPLER DE ARTERIAS UMBILICAL Y UTERINAS.

El flujo sanguíneo patológico de la arteria umbilical se ha relacionado con las CVG. Su relación con los cambios histopatológicos de la placenta y la trombofilia materna o fetal está menos explicada.

En el estudio de Lindquist se evalúa la relación entre los valores del Doppler de la arteria umbilical, la histopatología placentaria y la presencia en sangre materna o fetal de la mutación FVL. El Doppler umbilical alterado se asocia con un riesgo siete veces aumentado de vasculopatía fetoplacentario trombótica (OR:7,5; IC95%:1,4-44,3), lesiones isquémicas (OR:7,5; IC95%:1,2-46,1) y fetos portadores de FVL (OR:8,2; IC95%:1,5-43,5) pero no mujeres portadoras. El feto portador de FVL también se asocia con un riesgo siete veces aumentado de lesiones isquémicas (OR:6,7; IC95%:1,3-35). El descubrimiento de la influencia de la mutación del FVL fetal podría explicar la heterogeneidad en los resultados de los estudios que relacionan el Doppler umbilical alterado y las CVG¹⁴⁵.

Otros estudios tratan de relacionar la trombofilia materna con la alteración del Doppler de las arterias uterinas. El estudio de Cok¹⁴⁶ realizado entre Enero de 2005 y Julio de 2010 trata a 64 pacientes con HBPM desde el principio del embarazo hasta la semana 36 de gestación. Incluye 50 embarazadas sanas como controles. Evalúa el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de las arterias uterinas en las semanas 18-22 de gestación. El estudio concluye que las mujeres con trombofilia presentan un índice de pulsatilidad y de resistencia superior a las pacientes control, a pesar de la HBPM.

5.7.3. GRUPO SANGUÍNEO.

Se cree que el grupo sanguíneo también puede afectar al balance hemostático durante el embarazo. El sistema de grupos sanguíneos que se utiliza ahora es el ABO. Existe evidencia de que las personas con un grupo sanguíneo no O tienen un riesgo aumentado de trombosis respecto a las personas con grupo O.

Alpain ha realizado una revisión sistemática de bases de datos identificando únicamente 45 artículos que tratan de la relación entre el grupo sanguíneo y el desarrollo de preeclampsia en el embarazo. En dos de estos estudios se encuentra relación entre el grupo sanguíneo y el desarrollo de la enfermedad, especialmente en las embarazadas con grupo AB¹⁴⁷.

5.7.4. EDAD.

Un grupo alemán ha estudiado, a partir de la base de datos MAISTHRO, la prevalencia de trombofilia en la población en función de la edad. La cohorte incluye 1500 pacientes consecutivos, 869 mujeres y 631 hombres, de $44 \pm 17,4$ años, que son valorados en la primera visita tras un accidente tromboembólico. El cribado de trombofilia incluye FVL, la mutación del gen de la protrombina, AAF, mutación de la AT, déficit de PC y PS, y actividad del factor VIII. En un 47,9% de los pacientes se identificó al menos una trombofilia. La frecuencia de la presencia de trombofilia en sangre decrece con la edad, siendo únicamente el factor VIII más prevalente en personas mayores. No existen diferencias para los AAF en los diferentes grupos etarios (Tabla 11).

Tabla 11. Frecuencia de trombofilia por edad¹⁴⁸.

Trombofilia	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥60	p- valor
FVL	32,8	35,4	27,7	24,2	21,6	17,3	13,2	< 0,001
Déf. AT	7,2	2,7	1,4	1,6	2,8	4	1,4	0,080
Protrombina	7,7	9,7	8,1	8,5	7,4	5	9	0,671
Déf. PC	5,4	5,2	2,9	2,3	0	1,2	0	0,006
Def. PS	7,5	2,1	5,6	2,9	1,7	0,6	1	0,013
AL	9,1	3,5	2,5	3,9	1,4	4	5,7	0,065
ACL	4,5	2,1	0,7	1,1	0,5	0	0	0,015
FVIII	13,1	14,2	27,6	23,4	25,6	31,2	33,7	< 0,001
Hª. Fam	39,1	39,5	33,3	32,8	34,2	30	19,9	0,004

5.8. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EMBARAZO.

En el embarazo puede ser necesaria la profilaxis antitrombótica con dos indicaciones:

- Profilaxis o tratamiento de la ETEV.
- Prevención de las CVG.

Es necesario llevar a cabo una evaluación individualizada del riesgo de trombosis, la cual debería realizarse de forma preconcepcional o al inicio de la gestación ya que establecer el nivel de riesgo es importante para elegir la estrategia preventiva más adecuada.

La estratificación del riesgo se determinaría a partir de los siguientes factores:

- Necesidad de tratamiento anticoagulante indefinido o crónico por otro motivo.
- Existencia de trombofilia.
- Antecedente de ETEV personal o familiar.
- Antecedente de resultado obstétrico adverso.
- Factores de riesgo antenatal y postnatal.

Si se considera necesario realizar tratamiento profiláctico antenatal, según la SEGO en su protocolo de ETEV y gestación, basado en las recomendaciones del RCOG, éste debe iniciarse tan pronto como sea posible, no habiendo ninguna razón para retrasarlo, puesto que la incidencia de complicaciones trombóticas es igual durante todos los trimestres de la gestación. Toda paciente que precise profilaxis antenatal con HBPM debe recibirla también de modo rutinario durante las seis primeras semanas del puerperio, junto con el uso de medias elásticas compresivas ante y post-parto.

5.8.1. HEPARINA Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

5.8.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA HEPARINA EN LA PREVENCIÓN DE CVG.

La heparina tiene un efecto antitrombótico que evita la hipercoagulabilidad relacionada con el daño endotelial previniendo las ETEV.

Pero además tiene otros efectos no antitrombóticos como son el efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, citoprotector, sobre la angiogénesis y favorecedor de la supervivencia y la invasión del trofoblasto.

Su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador suprime la citotoxicidad de las *células natural-killer*, la adhesión de los leucocitos, antagoniza la señal IFN- γ (interferón γ) y la activación del complemento. Su efecto estimulador de factores de crecimiento favorece el HFG (factor de crecimiento de hepatocitos), EGF (factor de crecimiento epidérmico), HB-EGF (factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina) y FGF (factor de crecimiento de fibroblastos).

La heparina en cultivos celulares presenta un efecto citoprotector inhibiendo los estímulos de apoptosis y reduce la actividad de la caspasa-3¹⁴⁹. En cultivos celulares de vellosidades trofoblásticas del primer trimestre de gestación, aumenta la invasión del citotrofoblasto, aumenta la expresión de las metaloproteasas (MMP-2 y MMP-9) y disminuye la expresión de inhibidores tisulares (TIMPs)¹⁵⁰. En cultivos celulares de células deciduales placentarias aumenta la expresión de HB-EGF en la decidua, disminuye la apoptosis inducida por TNF α (factor de necrosis tumoral α) y la actividad de las caspasas 3 y 8¹⁵¹.

En resumen, la heparina favorece la supervivencia del trofoblasto, previene el daño tisular en la interfase materno fetal e inhibe la apoptosis en respuesta a diferentes estímulos patológicos aumentando el número de células viables.

5.8.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN DEL AAS EN LA PREVENCIÓN DE CVG.

De la misma manera que la heparina, parece lógico pensar que si la etiopatogenia de las CVG reside en alteraciones de la vascularización placentaria, la acción del AAS pueda ser favorecedora en un inicio del desarrollo gestacional exitoso.

El AAS inhibe la acción de la ciclo-oxigenasa, disminuye la síntesis de tromboxanos en las plaquetas y en el endotelio, evita la vasoconstricción y evita la hipercoagulabilidad.

5.8.2. SEGURIDAD DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN LA GESTACIÓN.

La seguridad de los fármacos antitrombóticos en la gestación ha sido evaluada en algunos estudios y revisada por el American College of Clinical Pharmacy (ACCP). El uso de AAS no se ha asociado con un aumento del riesgo de pérdida gestacional, hemorragia neonatal o RCFIU; sin embargo, si se ha descrito una mayor incidencia de gastrosquisis en el neonato tras la administración en el primer trimestre (OR: 2,37; IC95%: 1,44-3,88).

En cuanto a la seguridad de la HBPM, numerosos estudios observacionales y un metaanálisis la describen con menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis materna que con heparina no fraccionada¹⁵², y sin riesgo hemorrágicos para el feto, puesto que no

atraviesa la placenta, por lo que la HBPM se considera el fármaco antitrombótico de elección en la gestante (grado A).

5.8.3. HEPARINA EN MUJERES CON CVG Y TROMBOFILIA.

En pacientes con trombofilia hereditaria hay numerosos trabajos no aleatorizados que sugieren el beneficio del tratamiento con heparina sobre las PGR aunque sobre muchos de ellos se vierten críticas por la heterogeneidad de sus casos, el pequeño tamaño muestral y la falta de grupo control. El estudio más citado es el de Rodger que compara dos dosis de enoxaparina (40mg. Vs. 80mg) en la prevención de la pérdida fetal. Aunque no hay diferencias entre las dos dosis se establece que el número de complicaciones obstétricas es inferior al esperado en el grupo con tratamiento¹⁵³.

En mujeres con CVG y trombofilia podría estar justificado el uso de HBPM ya que se está tratando de prevenir la ETEV durante el embarazo y el puerperio con intención de intervenir en la prevención de ETEV en la paciente. No existen estudios con nivel de evidencia A o B que justifiquen el uso o no de HBPM como profilaxis en mujeres con antecedentes de CVG. Existen estudios in vitro del papel beneficioso de la HBPM en la implantación, placentación y mantenimiento del embarazo en mujeres con trombofilia. Con esta base biológica a favor y estudios que confirman el aumento de probabilidad de llevar un embarazo a término de un 50% a un 75% de los casos, se sugiere el beneficio de la profilaxis¹⁵⁴.

5.8.4. HEPARINA EN MUJERES CON CVG SIN TROMBOFILIA.

En el grupo de gestantes con historia de CVG en las que no se encuentra causa, algunos trabajos aislados observacionales y experimentales muestran beneficio en el uso de tromboprofilaxis. La ansiedad que producen estos cuadros conduce a que la abstención terapéutica sea mal aceptada, por lo que en ocasiones se realiza tromboprofilaxis de manera empírica con AAS a dosis bajas, HBPM a dosis profiláctica o ambos fármacos combinados. En cualquier caso, la tromboprofilaxis en este grupo de gestantes deberá

considerarse experimental e informar a la mujer en este sentido, dada la falta de evidencia científica o a la espera de trabajos más concluyentes.

Como actualmente se conoce mejor el mecanismo de acción de la HBPM como agente pleiotrópico, no sólo antitrombótico, en todas las fases críticas del embarazo como la placentación o la implantación, en el caso de que la mujer sea conocedora de sus riesgos y beneficios podría utilizarse tras la firma del consentimiento informado.

5.8.5. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN MUJERES CON CVG.

Una revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2007¹⁵⁵, en la que se reanalizaban los datos de 59 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 37560 mujeres, en mujeres en tratamiento con antiplaquetarios, demostraba una reducción del RR del 17% de aparición de preeclampsia (RR:0,83;IC95%:0,77-0,89), con un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 72 (52-119). Aunque no hubo diferencias significativas entre las mujeres de riesgo alto y las de riesgo moderado el tratamiento fue más eficiente en el primer grupo (NNT: 19 vs. 119). También se demostró una reducción del RR del 8% para el parto prematuro (RR: 0,92; IC95%: 0,88-0,97; NNT: 72), del 14% para la pérdida fetal (RR:0,86; IC95%:0,76-0,98; NNT:243) y del 10% para RCFIU (RR: 0,90; IC95%:0,83-0,98).

Estos datos llevaron a concluir a los autores que el AAS en dosis bajas tiene un beneficio moderado en la prevención de la PE y sus consecuencias, pero recomendaban estudios adicionales para identificar qué mujeres serían las más beneficiadas, cuándo se debía instaurar la profilaxis y con qué dosis.

En enero de 2013 un grupo multidisciplinario finlandés publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, denominado PREDO, valorando la utilización de AAS en dosis bajas para la prevención de la PE en gestantes con alto riesgo de ésta y alteraciones en el registro Doppler de la arteria uterina¹⁵⁶ sin llegar a obtener resultados significativos por el bajo número de pacientes (n=121). En el mismo trabajo, los autores realizan un metaanálisis de tres ensayos clínicos aleatorizados con 346 mujeres con el mismo perfil, sobre el uso de

AAS en dosis bajas con esta finalidad, y hallan que su inicio antes de la semana 16 produce un descenso significativo del riesgo de PE (RR:0,55; IC95%:0,37-0,83), y especialmente de PE grave (RR:0,27; IC95%:0,11-0,69), por lo que concluyen su posible utilidad.

Se han hecho más estudios obteniéndose resultados similares¹⁵⁷ y como consecuencia, guías prácticas tan relevantes como la del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2010¹⁵⁸ recogen la recomendación de iniciar el AAS en dosis bajas antes de las 12 semanas para prevenir la PE en los embarazos con alto riesgo de desarrollarla. De igual manera, en la novena edición de la guía del American College of Chest Physicians (ACCP) en 2012¹⁵⁹ también recomienda iniciar el AAS en dosis bajas en el segundo trimestre en las mujeres con alto riesgo de sufrir PE, con un grado de evidencia 2B.

Hoy en día se están investigando los posibles mecanismos moleculares implicados en el efecto beneficioso del AAS: la reducción de la sobreexpresión del gen STOX (que codifica para un factor de transcripción en la placenta) es uno de los candidatos identificados en el modelo experimental múdo¹⁶⁰.

5.8.6. FACTORES DE RIESGO INDIVIDUAL.

En las siguientes tablas se presentan los factores de riesgo que se tienen en cuenta de cada paciente para valorar el riesgo trombótico durante en el embarazo y en el puerperio (Tabla 12 y Tabla 13).

Tabla 12. Factores de riesgo individual en la gestación.

Riesgo de ETEV previo a gestación	Riesgo ETEV de nueva aparición
IMC > 30 Kg/m ²	Gestación múltiple
Paridad > 2	Técnicas de reproducción asistida
Sd. varicosos grave	Preeclampsia
Paraplejia	Cirugía intercurrente

Tabaquismo	Inmovilización > 4 días
Edad > 35 años	Hiperémesis gravídica o deshidratación severa
Trombosis previa	Infección sistémica
Trombofilia	Viaje > 6 horas.
Comorbilidad médica	
Modificado de: Green top Guideline nº 37.a. RCOG. April 2015.	

Tabla 13. Factores de riesgo individual en el puerperio.

Factor de riesgo mayor (OR>6): presencia al menos 1 FR sugiere riesgo de ETEV postparto >3%	Factor de riesgo menor (OR>6 cuando se combinan): presencia de al menos 2 FR o 1 en presencia de cesárea urgente sugiere riesgo de ETEV postparto >3%
Inmovilización (> 1 sem. anteparto)	IMC > 30 kg/m ²
Hemorragia post-parto > 1 L con cirugía	Gestación múltiple
Antecedente personal de ETEV	Hemorragia post-parto > 1 L
Preeclampsia con RCFIU	Fumadora > 10 cigarros / día
Déficit AT, FVL y muta. Protrombina	RCFIU < percentil 25
LES, cardiopatía, drepanocitosis	Déficit PS
Trasfusión sanguínea	Déficit PC
Infección sistémica post-parto	Preeclampsia
Modificado de: CHEST 2012 ¹⁵⁹ .	

5.8.7. RECOMENDACIONES DE USO DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN CVG.

A continuación se presentan las recomendaciones en cuanto a profilaxis antitrombótica en mujeres con CVG que presentan una trombofilia según el American College of Chest Physicians (Tabla 14)¹⁵⁹.

Tabla 14. Prevención de CVG en mujeres con trombofilia.

Situación clínica	Recomendación	Grado de evidencia
Mujeres con PGR	Análisis de AFL	1B
Antecedente de CVG	No realizar estudio trombofilia	2C
SAF obstétrico	HBPM a dosis profilácticas y AAS	1B
CVG y trombofilia	No profilaxis antitrombótica	2C
Alto riesgo de preeclampsia	AAS a partir del 2º trimestre	1B
Antecedente de preeclampsia	No usar HBPM	2C
PGR sin SAF ni trombofilia	No tratamiento antitrombótico	1B

5.9. MODELO PREDICTIVO. NOMOGRAMA.

5.9.1. DEFINICIÓN.

Un nomograma es estrictamente una representación gráfica que permite realizar con rapidez cálculos matemáticos multivariante complejos de un modo aproximado. Son una realidad incuestionable en el ámbito científico de algunas patologías, como el cáncer de próstata y se están extendiendo a otras muchas¹⁶¹.

Cuando se recurre a un nomograma el trasfondo del problema ha sido resuelto mediante una función matemática integrada por múltiples variables o factores pronósticos, ponderados por un desarrollo matemático complejo que hace laboriosa su aplicabilidad práctica y en consecuencia, está especialmente expuesta a error.

De hecho, los modelos de análisis multivariante convencionales basados en modelos de regresión logística o regresión de riesgos proporcionales de Cox, con sus habituales tablas de medición de asociación de variables predictivas y variable resultado mediante *Odds ratio* y *Hazard ratio*, han dado paso en la actualidad a la representación gráfica en forma de nomogramas. La finalidad deja de ser medir la asociación de variables independientes y variable dependiente, para abrir paso a la estimación de un “score” o puntuación, que finalmente se transforma en una probabilidad individualizada del evento a estudio.

Se presenta un ejemplo de nomograma (Ilustración 1)¹⁶² para estimación del peso fetal en función de las características maternas, paternas y de la gestación: una mujer, que pare en la semana 40 (286 días), tiene 26 años, un IMC de 25, mide 175 cm., el padre de mide 185 cm., es un segundo embarazo y el recién nacido es una niña.

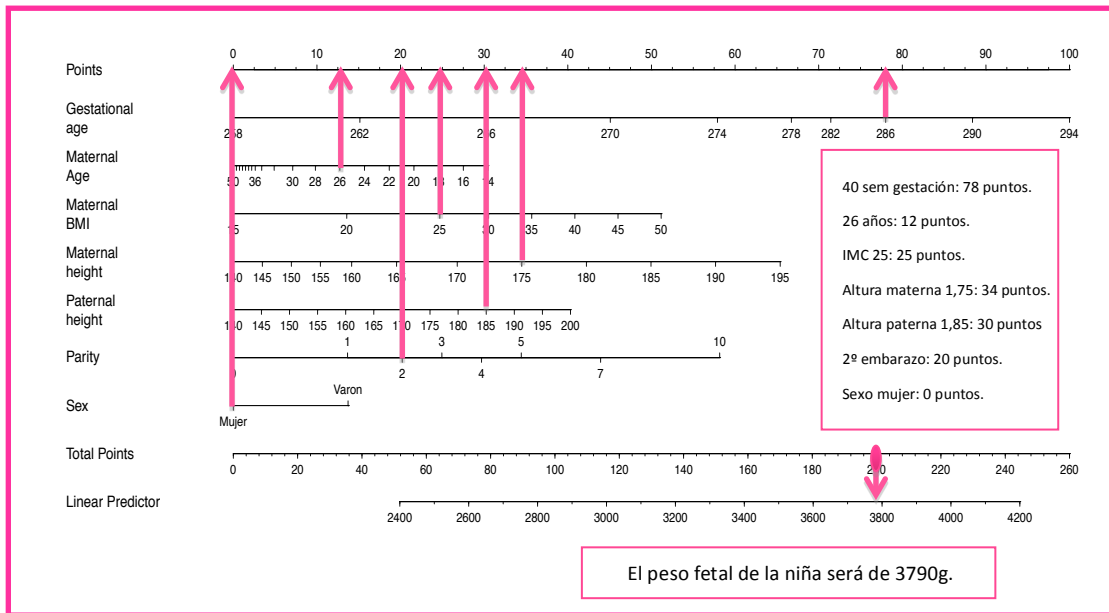


Ilustración 1. Ejemplo de nomograma.

El nomograma permite además una sutil apreciación que es estimar cualitativamente la asociación y por tanto el peso en el modelo multivariante entre cada variable o categoría de entrada y el evento final; que no es sino lo que cuantitativamente muestran las *Odds ratio* o *Hazard ratio* del análisis matemático de cada variable.

5.9.2. VALIDACIÓN CLÍNICA DE LOS MODELOS MULTIVARIANTE (NOMOGRAMAS).

Los modelos multivariante tienen unas reglas básicas de validación que deben cumplir antes de ser lanzados a la práctica clínica y éstas son demostrar que están bien calibrados, que tienen una correcta capacidad de discriminación, y que son de utilidad clínica, con ellas los modelos deberían ganar credibilidad como elementos de ayuda en la toma de decisiones y a partir de aquí se debería unir la sencillez, que facilite su implementación en la práctica clínica habitual¹⁶³.

5.9.2.1. CALIBRACIÓN.

Esta característica pretende evidenciar si las probabilidades que asigna el modelo predictivo de ocurrir un determinado evento, se corresponden con la realidad de que ocurra ese evento. Para ello se trazan curvas de calibración sobre un eje de coordenadas, en el eje de abscisas se sitúan las probabilidades asignadas por el modelo y en el eje de ordenadas la

frecuencia real de aparición del evento. Se dibuja una nube de puntos sobre el gráfico ubicando cada subgrupo de pacientes en la coordenada definida por la probabilidad asignada por el modelo de aparición del evento y la realidad observada para cada grupo de pacientes.

De este modo, un modelo bien calibrado será aquel en el que la curva de calibración que recorre la nube de puntos trazada por los diferentes subgrupos, discorra por la bisectriz del ángulo. Si las probabilidades que arroja el modelo se corresponden con la realidad observada, el modelo está bien calibrado (Ilustración 2).

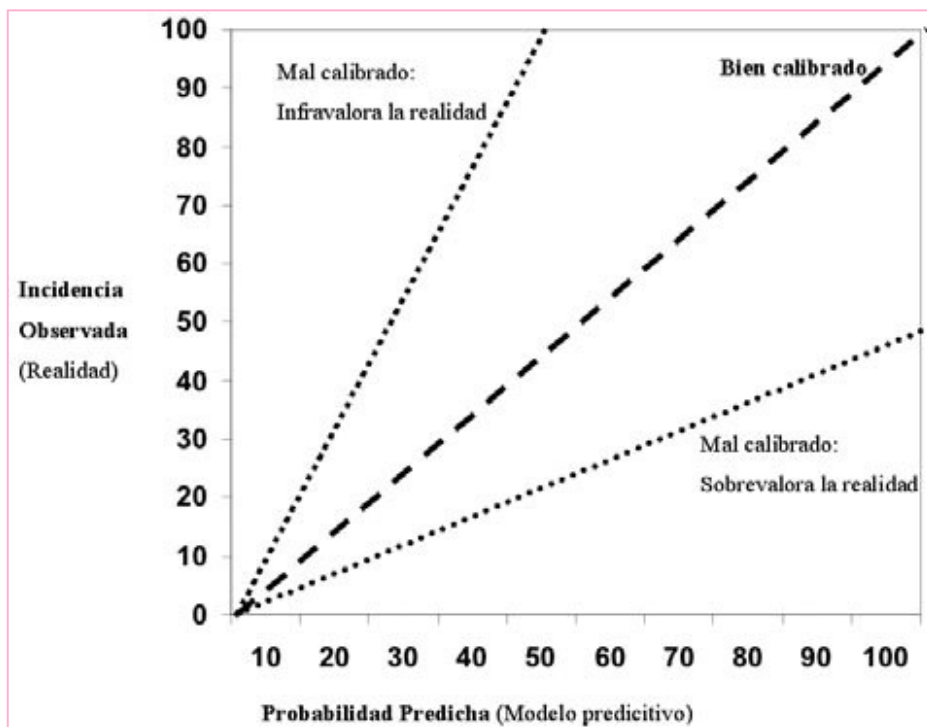


Ilustración 2. Esquema interpretativo sobre las curvas de calibración¹⁶¹.

5.9.2.2. DISCRIMINACIÓN.

La discriminación es la capacidad del modelo para separar casos de no casos. Se realiza un análisis del área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (AUC-ROC). Esta curva indica la probabilidad de que dada una pareja de embarazadas, una con una CVG y otra no, el modelo asigne más riesgo/probabilidad de tener una CVG a la que la tiene frente a la que

no la tiene.

Se admite que un AUC-ROC del 0,5 (50%) es una capacidad discriminatoria nula, no siendo un modelo mejor que lanzar una moneda al aire. Si el AUC-ROC se aproxima al 0,7 (70%) la capacidad del modelo se considera aceptable, buena si es del 0,8 (80%), y es óptima si llega al 1 (100%).

5.9.2.3. APLICABILIDAD CLÍNICA.

Frecuentemente, estos análisis son percibidos por los clínicos como análisis estadísticos más o menos complejos, potencialmente interesantes, pero con poca transcendencia en la práctica clínica o con limitada capacidad de enriquecer el criterio médico cultivado con práctica habitual y experiencia clínica.

Para implementar el análisis de la utilidad de los nomogramas se puede usar unos elementos gráficos conocidos como funciones de densidad de probabilidad. Estas curvas son estimadas por una aproximación matemática mediante funciones tipo Kernel¹⁶⁴ y pueden resultar de extrema utilidad para visualizar la capacidad real de discriminación de los modelos con diferentes puntos de corte, permitir seleccionar puntos de corte óptimos para la toma de decisiones, y finalmente afianzar la utilidad clínica de los modelos.

En este tipo de representación gráfica se construyen dos curvas, una para los eventos y otra para los no eventos. Cada una de ellas se construye ubicando en el eje de abscisas el rango de probabilidades del evento arrojado por el modelo, en principio de 0 a 100%, y en el de ordenadas la densidad de eventos para cada punto de corte de probabilidad.

La situación óptima sería un área espiculada en el rango de probabilidades altas de ocurrir el evento que recogiese a los eventos reales de acuerdo a las altas probabilidades de evento asignadas por el modelo, y un área espiculada y ubicada en las probabilidades bajas de evento que recogiera a los no eventos de acuerdo a sus bajas probabilidades de evento asignadas por el modelo. Entre ambas se situaría una zona valle. Esto permitiría identificar la capacidad de discriminación del modelo, cuanto más espigas y separadas fueran las áreas, e intuitivamente sería extremadamente simple escoger el punto de corte óptimo para tomar decisiones clasificatorias en la zona de valle entre ambas áreas¹⁶⁵.

Se presenta un ejemplo de función de densidad de probabilidad, aplicado a la determinación de un gen del cáncer de próstata que ayuda a decidir si en hombres con sospecha de cáncer de próstata es necesario realizar una biopsia (Ilustración 3).

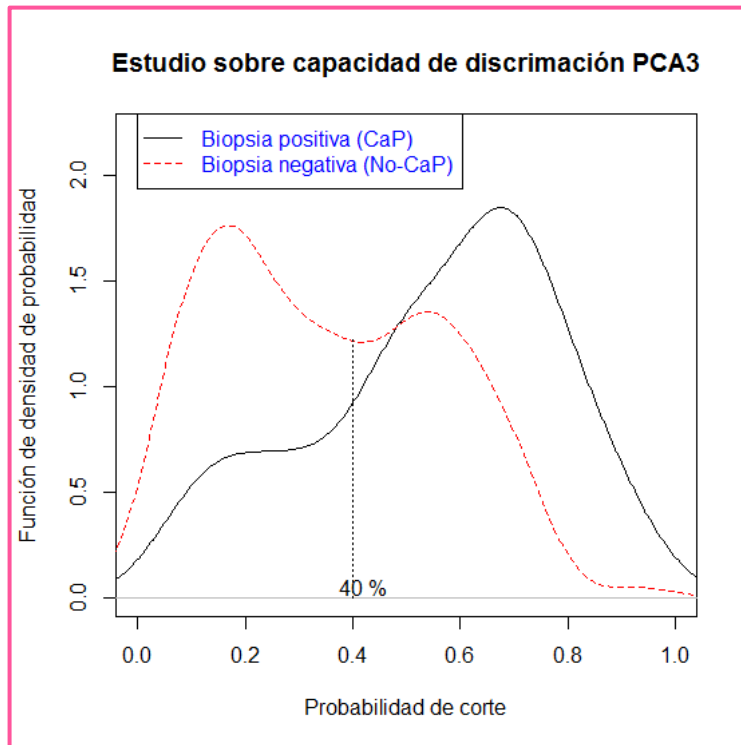


Ilustración 3. Ejemplo de función de densidad de probabilidad.

En este gráfico bajo el área roja aparecen las biopsias con resultado negativo para cáncer de próstata, bajo la línea negra las biopsias con resultado positivo para cáncer de próstata. En la línea de abscisas el punto de corte (40%) del PCA3 representa que por encima de él la probabilidad de tener un cáncer de próstata es muy alto y las biopsias que quedan bajo la línea roja son las que se tendría que asumir que se harían y saldrían negativas.

5.9.2.4. SENCILLEZ.

Los nomogramas son gráficamente interpretables pero algo tediosos de aplicar, trazando perpendiculares de las líneas de variables a las líneas de puntos, sumando

puntuaciones y proyectándolas a las líneas de probabilidad. Es por esto que en la actualidad con los recursos digitales hay muchos modelos predictivos disponibles en forma de calculadora digital o aplicaciones para dispositivos móviles.

5.9.3. MODELOS PREDICTIVOS EN OBSTETRICIA.

En los últimos veinte años, entre los obstetras ha surgido la esperanza de que muchas de las complicaciones sean potencialmente detectables desde las 12 semanas de gestación. Actualmente, en una primera visita en el hospital entre las semanas 11 y 13 de gestación combinando la anamnesis de la madre y datos fisiológicos y bioquímicos, se puede calcular el riesgo específico de un amplio espectro de complicaciones gestacionales, incluyendo las pérdidas gestacionales, el parto pretérmino, la PE, la DG, el RCFIU y la macrosomía.

5.9.3.1. PREECLAMPSIA PRECOZ, INTERMEDIA Y TARDÍA.

KH. Nicolaides y su grupo de investigadores han creado un modelo predictivo de PE¹⁶⁶ en el cual combinando las características y la historia previa de la madre en un algoritmo derivado de un análisis multivariante se estima el riesgo individual de cada paciente de padecer una PE, pudiéndose detectar un tercio de las pacientes que la sufrirán con una tasa de falsos positivos del 10%¹⁶⁷. Este cálculo puede mejorarse añadiendo una serie de marcadores biofísicos: como el Doppler de las arterias uterinas o la presión arterial, y bioquímicos: como la inhibina A, la selectina P y la proteína placentaria PA, que se alteran desde el primer trimestre en pacientes que presentarán una PE.

El objetivo final de este cribado es diagnosticar gestantes que sufrirán PE principalmente, pero también la edad gestacional a la que ocurrirá. Es evidente que la gravedad de las complicaciones maternas y fetales es inversamente proporcional a la edad gestacional de aparición de la enfermedad. La subdivisión se ha hecho clásicamente entre PE temprana, antes de las 34 semanas, y PE tardía si es posterior. Este modelo predictivo propone dividir la enfermedad en precoz, antes de las 34 semanas, intermedia entre las 34 y las 37 semanas de gestación y tardía si surge posteriormente.

La aplicación de este cribado se estudió en una población heterogénea de unas 35000 gestaciones únicas, encontrándose una prevalencia de PE precoz del 0,3%, intermedia del 0,6% y tardía del 1.3%. Primero se utilizó un análisis de regresión logística entre los tres grupos de PE y los factores de riesgo materno según sus características. El riesgo aumenta con el peso y decrece con altura, es mayor en las mujeres africanas y surasiáticas que en las caucásicas, y también es mayor si se han utilizado inductores de la ovulación, en las mujeres con antecedentes personales o familiares de PE, con hipertensión crónica o diabetes mellitus. En mujeres multíparas, que no han tenido una PE previamente el riesgo disminuye un 65%. En general, las ORs entre los factores de riesgo y la edad en la que se presenta la PE, son mayores en la PE precoz, y menores en la tardía.

El algoritmo combinando todos los datos maternos puede identificar potencialmente el 33, 28 y 25% de las PE precoces, intermedias y tardías respectivamente con una tasa de falsos positivos del 5%. Si además de los datos maternos se añaden los datos biofísicos y bioquímicos, los porcentajes suben a un 90, 80 y 60% respectivamente.

5.9.3.2. PARTO PRETÉRMINO.

El parto pretérmino es la primera causa de muerte perinatal y discapacidad de los niños y la gran mayoría los producidos antes de las 34 semanas¹⁶⁸. El cerclaje cervical y el uso de progesterona de forma profiláctica pueden reducir el parto prematuro en gestaciones de alto riesgo¹⁶⁹. Sin embargo, la tasa de parto pretérmino no ha disminuido desde hace 30 años, seguramente debido a un fallo en la identificación del grupo de alto riesgo durante el seguimiento del embarazo rutinario¹⁷⁰.

El modelo predictivo propuesto por K. Nicolaides trata en primer lugar de calcular el riesgo específico de una paciente de tener un parto pretérmino utilizando las características maternas y la historia obstétrica, y en segundo lugar saber si el pronóstico mejora investigando la perfusión y función placentaria en el primer trimestre. El estudio de este modelo establece un algoritmo para el cálculo específico de cada paciente teniendo en

cuenta las características maternas y la historia, pero que no mejora añadiendo datos placentarios¹⁷¹.

El riesgo de parto pretérmino aumenta con la edad materna y decrece con la altura, es mayor en mujeres africanas y surasiáticas que en caucásicas, y es mayor también en fumadoras y en mujeres que han empleado inductores de la ovulación.

En una mujer nulípara o con pérdidas gestacionales antes de las 16 semanas, este modelo incluyendo la raza, la edad, la altura, el hábito tabáquico y el método de concepción, detecta aproximadamente el 20% de los partos pretérmino con una tasa de falsos positivos del 10%. En una mujer multípara, la detección es del 40% ya que se puede añadir al algoritmo la historia obstétrica.

5.9.3.3. DIABETES GESTACIONAL.

El estudio de Nanda tenía como objetivos elaborar un modelo predictivo de diabetes gestacional en base a un análisis multifactorial de las características maternas y la historia clínica, investigar las concentraciones en suero materno de adiponectina, FSTL3 (follistatin-like 3) y SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) en el primer trimestre de gestaciones que posteriormente desarrollaron DG, y por último estimar el uso del modelo predictivo de diabetes gestacional combinando factores maternos y datos bioquímicos¹⁷².

Los hallazgos del estudio demuestran que recogiendo adecuadamente los factores de riesgo maternos y usándolos en un modelo en el cual a cada factor se le da un peso específico, si se combinan con las características maternas y valores bioquímicos permite obtener un riesgo individualizado de DG.

Los factores de riesgo que aumentan el riesgo de DG son el IMC, la raza africana y surafricana, la historia familiar de diabetes y la aparición de complicaciones en gestaciones anteriores como macrosomía. Los valores bioquímicos que aumentan el riesgo son los niveles bajos de adiponectina y de SHBG.

La aplicación del modelo detecta aproximadamente un 60% de las gestantes con DG con una tasa de falsos positivos del 20% y es superior al uso de todos estos factores de riesgo de forma aislada y no ponderada.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

6.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

Las características de las pacientes, su historia obstétrica, la trombofilia y otros factores de riesgo, permiten predecir el riesgo de desarrollar una complicación vascular gestacional en la primera consulta de control prenatal.

6.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Crear un modelo predictivo de complicaciones vasculares gestacionales que permita identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar una complicación vascular gestacional y que se podrían beneficiar de tratamiento con heparina o ácido acetilsalicílico en el embarazo.

6.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Identificar variables clínicas y patológicas y analíticas asociadas o con impacto pronóstico en el desarrollo de una CVG.
2. Conocer la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes con CVG.
3. Generar un nomograma que resulte de utilidad en la práctica clínica habitual para identificar pacientes con riesgo elevado de desarrollar una CVG.
4. Establecer un punto de corte en la predicción del nomograma que permita seleccionar aquellas gestantes que se beneficiarían de una profilaxis con heparina y AAS para prevenir una CVG.

MATERIAL Y MÉTODOS

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio retrospectivo de una cohorte que incluye a 373 pacientes del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (Área Asistencial III de la provincia de Zaragoza), de forma no aleatorizada, desde Marzo de 2012 a Mayo de 2013.

7.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Se recogieron datos de 373 pacientes, de las cuales 222 casos presentaron una CVG, en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre Marzo de 2012 y Mayo de 2013, y se distribuyen así:

- PGR: 86 mujeres.
- DPPNI: 9 mujeres.
- RCFIU: 58 mujeres.
- PEG: 34 mujeres.
- PE: 23 mujeres.
- Muerte fetal: 12 mujeres.

Como grupo control se utilizó una “población a riesgo” formada por 151 mujeres gestantes, a las que por sus antecedentes personales o familiares de eventos trombóticos, o por antecedentes de resultado obstétrico adverso, tenían realizado un estudio de trombofilia y todas ellas finalizaron el embarazo ocurrido en el periodo de estudio con buen resultado obstétrico.

7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Criterios generales:

1. Firma del Consentimiento Informado de participación en el estudio.
2. Seguridad aceptable de una correcta participación en el estudio por parte de la paciente, en cuanto a la comprensión del proceso desde un punto de vista lingüístico y al compromiso de realización de las extracciones sanguíneas pertinentes.

Criterios específicos:

3. En el Grupo Casos: presentar una CVG en la gestación en el periodo de recogida de datos para el estudio (marzo 2012 - mayo 2013):
 - PGR.
 - Pérdida fetal.
 - PEG/RCFIU.
 - PE o Eclampsia.
 - DPPNI.
4. En el Grupo Control: pacientes con estudio de trombofilia conocido, solicitado al inicio de la gestación por antecedentes de ETEV familiar o personal o antecedente de resultado obstétrico adverso, y con resultado obstétrico normal en la gestación ocurrida en el periodo de inclusión al estudio (marzo 2012- mayo 2013).

7.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Fueron criterio de exclusión las CVG que presentaban una causa conocida. Los abortos de repetición producidos por malformaciones uterinas, las pérdidas fetales tardías por incompetencia cervical, el retraso de crecimiento por cromosopatías o infecciones perinatales, las PE por síndrome nefrótico, DPPNI por traumatismo, etc.

Las gestaciones múltiples no se incluyen ya que tienen una epidemiología diferente, por ejemplo presentan mayor riesgo de parto pretérmino y la curva de crecimiento fetal no puede equipararse a la curva de crecimiento de las gestaciones únicas.

7.5. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

En las tablas adjuntas se presentan las características resumen de cada una de las variables cuantitativas (máximo, mínimo, media, mediana y percentiles 25 y 75) y cualitativas (frecuencias absolutas y relativas).

Tabla 15. Descripción de la muestra.

7.5.1. VARIABLES MATERNAS PREEXISTENTES.

Edad Materna En La Gestación Actual (años)	
Media (IC95%)	32,86 (32,36-33,37)
Mediana (p25-p75)	33 (30-36)
Mínimo - Máximo	17- 46
Índice de masa corporal (Kg/m²)	
Media (IC95%)	25,25 (24,76-25,73)
Mediana (p25-p75)	24,1 (22,3-27,1)
Mínimo - Máximo	16,5 - 48,4

Grupo sanguíneo		
0	176	47,2%
A	138	37%
AB	9	2,4%
B	46	12,3%
Desconocido	4	1,1%
Rh		
Negativo	63	16,9%
Positivo	306	82%
Desconocido	4	1,1%
Nº cigarros al día		
0	360	96,5%
5	5	1,3%
10	5	1,3%
15	2	0,5%
20	1	0,4%

7.5.2. COMORBILIDAD MATERNA.

Antecedente personal de cardiopatía		
No	372	99,7%
Si	1	0,3%
Anemia		
No	368	98,7%
Si	5	1,3%
Antecedente de LES		
No	371	99,5%
Si	2	0,5%
Antecedente personal de cáncer		
No	371	99,5%
Si	2	0,5%
Antecedente personal de síndrome nefrótico		
No	372	99,7%
Si	1	0,3%
Antecedente personal de diabetes mellitus		
No	368	98,7%
Si	5	1,3%

Presencia de varices macroscópicas y sintomáticas en la gestación		
No	366	98,1%
Si	7	1,9%

7.5.3. HISTORIA OBSTÉTRICA.

Número de gestaciones de la paciente (embarazos)	
Media (IC95%)	2,35 (2,22-2,49)
Mediana (p25-p75)	2 (1-3)
Mínimo - Máximo	1 - 7
Número de hijos nacidos a término (entre 37 y 42 semanas) (RN)	
Media (IC95%)	1,05 (0,96-1,14)
Mediana (p25-p75)	1 (0-1)
Mínimo - Máximo	0 - 6
Número de hijos nacidos pretérmino (por debajo de las 37 semanas) (RN)	
Media (IC95%)	0,14 (0,1-0,19)
Mediana (p25-p75)	0 (0-0)
Mínimo - Máximo	0 - 2

Número de pérdidas gestacionales	
Media (IC95%)	1,17 (1,04-1,3)
Mediana (p25-p75)	1 (0-2)
Mínimo - Máximo	0 - 5
Número de hijos nacidos vivos (RN)	
Media (IC95%)	1,15
Mediana (p25-p75)	1 (1-2)
Mínimo - Máximo	0 - 7

7.5.4. HISTORIA GINECOLÓGICA.

Antecedentes de patología ginecológica		
No	342	91,7%
Cirugía previa	4	1,1%
Endometriosis	5	1,3%
Esterilidad	16	4,3%
Miomas	3	0,8%
Otros	3	0,8%

7.5.5. HISTORIA PERSONAL Y FAMILIAR DE ETEV.

Antecedentes de ETEV en la familia		
No	367	98,4%
Si	6	1,6%
Presencia de factores de riesgo de ETEV en el familiar con ETEV		
No	370	99,2%
Si	3	0,8%
Antecedente personal de ETEV		
No	367	98,4%
Si	6	1,6%
Edad de la paciente al presentar la ETEV		
Media (IC95%)	28,8 (22,3-35,4) años	
Mediana (p25-p75)	29,5 (23,5-34,5) años	
Mínimo - Máximo	19 - 36 años	
Factores de riesgo de ETEV		
Anticonc. Hormon. Comb	1	0,3%
Idiopático	3	0,8%
IMC > 40	1	0,3%
Puerperio	1	0,3%
Sin factores riesgo	367	98,4%

7.5.6. PATOLOGÍA MÉDICA EN LA GESTACIÓN.

Hipertensión arterial durante la Gestación		
No	341	91,4%
Si	32	8,6%
Diabetes gestacional		
No	354	94,9%
Si	19	5,1%
Infecciones TORCH		
No	370	99,2%
Si	3	0,8%
Coexistencia de infección sistémica durante la gestación: pielonefritis, neumonía...		
No	368	98,6%
Si	5	0,4%
Inmovilización durante la gestación: > 7 días de ingreso		
No	370	99,2%
Si	3	0,8%

7.5.7. TRATAMIENTO EN LA GESTACIÓN.

Heparina		
No	317	85%
Si	56	15%
AAS		
No	350	93,8%
Si	23	6,2%

7.5.8. RESULTADO OBSTÉTRICO DE LA GESTACIÓN ACTUAL.

Resultado obstétrico de la gestación actual		
Pérdida gestacional	98	26,3%
Cesárea programada	15	4%
Cesárea urgente	63	16,9%
Parto vaginal	197	52,8%

7.5.9. ESTUDIO DE TROMBOFIIA.

Mutación heterocigota del FVL		
No	361	96,8%
Si	12	3,2%

Mutación homocigota del FVL		
No	372	99,7%
Si	1	0,3%
Mutación heterocigota del FVR2		
No	322	86,3%
Si	51	13,7%
Mutación homocigota del FVR2		
No	373	100%
Si	0	0%
Mutación heterocigota del gen de la protrombina G20210A		
No	361	96,8%
Si	12	3,2%
Mutación homocigota del gen de la protrombina G20210A		
No	372	99,7%
Si	1	0,3%
Mutación del gen MTHFR C677T		
Heterocigoto	102	27,3%
Homocigoto	37	9,9%
No mutación	234	62,8%

Mutación del gen MTHFR A1298C		
Heterocigoto	107	28,7%
Homocigoto	18	4,8%
No mutación	248	66,5%
Presencia de anticuerpos anticardiolipina a los 3 meses		
NO	365	97,8%
SI	8	2,2%
Presencia de anticuerpos anticoagulante lúpico a los 3 meses.		
No	367	98,4%
Si	6	1,6%
Presencia de anticuerpos de la β glicoproteína I a los 3 meses		
No	372	99,7%
Si	1	0,3%
Presencia de déficit de antitrombina a los 3 meses		
No	362	97%
Si	11	3%
Presencia de déficit de proteína S a los 3 meses		
No	315	84,5%
Si	58	15,5%

Presencia de déficit de proteína C a los 3 meses		
No	355	95,2%
Si	18	4,8%
Defecto combinado de trombofilia		
No	356	95,4%
Si	17	4,6%
Tipo de trombofilia		
Alto riesgo	22	5,9%
Bajo riesgo	112	30%
Ausencia de trombofilia	239	64,1%

La trombofilia de alto riesgo incluye: déficit de AT, homocigosis para FVL, FVR2 o protrombina, SAF y los defectos combinados, mientras que la trombofilia de bajo riesgo incluye heterocigosis para FVL, FVR2 o protrombina y los déficit de PC y PS.

7.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este Proyecto de Investigación Biomédica cuenta con el Dictamen Favorable emitido por el CEICA el 4 de Abril de 2012, quedando reflejada la evaluación de la propuesta en el Acta N° CP07/2012. (Anexo 1)

7.7. DESARROLLO DEL ESTUDIO.

7.7.1. RECOGIDA DE DATOS.

Tras la lectura, la aceptación y firma del consentimiento informado (*Anexo 2*) la inclusión de las pacientes “caso” se produce en el ingreso hospitalario durante el puerperio inmediato, una vez detectada la CVG. Se cumplimenta una encuesta de datos personales, antecedentes personales y familiares, historia obstétrica, desarrollo del embarazo actual y resultado perinatal (*Anexo 3*). Se solicita la primera determinación del estudio de trombofilia genética durante el ingreso y se programa la extracción de trombofilia plasmática para 2-3 meses post-parto.

La búsqueda de “controles” se realiza a partir de la relación de pacientes que han acudido a la primera consulta gestacional (2073 pacientes en el año 2012), las cuales tenían realizado un estudio de trombofilia. El listado de pacientes se obtiene en el Servicio de Archivos y Documentación del Hospital. A través de la Intranet del Hospital se buscan los estudios de trombofilia de las pacientes y posteriormente se solicitan las historias clínicas para completar la recogida de datos.

7.7.2. CALENDARIO DE DETERMINACIONES.

El estudio de trombofilia se ha realizado en dos partes:

- **Extracción 0:** La trombofilia genética no se ve alterada por la gestación ni el puerperio, por lo que se extrae durante el ingreso de la paciente, aprovechando ésta venopunción para solicitar un hemograma y valorar el estado de la paciente púérpera y si es preciso tratamiento con ferroterapia bien intravenosa u oral (Tabla 16).

Tabla 16. 1ª determinación.

Estudio de trombofilia genética:	Valores de normalidad
Factor V mutación R506Q (Leiden)	No se detecta mutación
Factor V mutación H1299R (R2)	No se detecta mutación
Protrombina, mutación G20210A	No se detecta mutación
MTHFR mutación C677T	No se detecta mutación
MTHFR mutación A1298C	No se detecta mutación
Factor XIII. Secuencia variante V34L	V34L normal
Inhibidor del activador del plasminógeno. Polimorfismo 4G/5G	
ITGB3 integrina beta-3 V. alélica a/a, a/b.	
Beta fibrinógeno polimorfismo 455G>A	No se detecta mutación
Enzima convertidora de angiotensina Ins/delec.I/D	
APOB mutación R3500Q	No se detecta mutación
APOE genotipo ApoE	

De esta determinación sólo tienen relevancia en el estudio los 5 primeros valores de la tabla, y valor clínico para riesgo de ETEV exclusivamente los 3 primeros, los demás parámetros están en investigación y se desconoce actualmente su significado clínico, pero vienen incluidos en el kit de laboratorio.

- **Extracción a los 3 meses:** los valores que se analizan dentro del estudio de trombofilia plasmática puede verse alterados en el embarazo y en el puerperio, por

lo que se determinan 3 meses después para valorar los niveles basales (Tabla 17).

Tabla 17. 2ª determinación.

Estudio de trombofilia plasmática:	Valores de normalidad
Antitrombina	80-120%
Proteína C funcional amiloidótica	70-120% *
Proteína S libre	55-150% *
Resistencia a la proteína C activada	Ratio 2-4
Tiempo de trombina	15-28 segundos
Ac. Cardiolipina (IgG)	0-20 UI/mL
Ac. Cardiolipina (IgM)	0-10 UI/mL
Ac. Lúpico TVVR (screening y confirmatorio)	
Ratio Ac. Lúpico Rusell (S/C)	Ratio 0.8-1.2
Beta 2 glicoproteína I (IgG)	0-20 UI/mL

* Valores de referencia fuera de la gestación.

Las pacientes pertenecientes al grupo control ya tenían su estudio de trombofilia hecho previo al embarazo, por lo que no hay plazos de extracción determinados para ellas, y no se ha solicitado ninguna extracción de sangre adicional.

7.7.3. RECOGIDA DE RESULTADOS.

Una vez transcurrido el intervalo de tiempo de las extracciones se consultan los resultados en la Intranet clínica del Hospital y se valoran en función de los intervalos de normalidad que ofrece el laboratorio para cada parámetro.

7.7.4. INFORMACIÓN DE RESULTADOS A LA PACIENTE.

Se remite una carta informativa a las pacientes. En caso de obtener un resultado patológico adverso (*Anexo 4*) se le cita en la consulta de “Obstetricia y enfermedades Hematológicas y Autoinmunes” para informarle de los resultados y ofrecerle las recomendaciones pertinentes de cara a profilaxis antitrombótica, futuros embarazos, anticoncepción y terapia hormonal sustitutiva en la menopausia, y en caso de tener un resultado normal se les agradece su participación en el estudio (*Anexo 5*).

7.8. MÉTODOS ANALÍTICOS DE DETERMINACIÓN.

7.8.1. TROMBOFILIA GENÉTICA.

La extracción de sangre se realiza en todas las pacientes con el sistema BD Vacutainer® K2E por punción venosa de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. La sangre total extraída se deposita en un tubo de vidrio de 6 mL (vacutainer de Becton Dickinson ref 367864) con EDTA como anticoagulante. Para su estudio a corto plazo (hasta 10 días) las muestras se almacenan entre 2 y 8°C, y para almacenaje a largo plazo las muestras se almacenan a -70°C.

El estudio para la identificación de mutaciones de trombofilia genética se realiza mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación inversa mediante el test FV-PTH-MTHFR Strip Assay® (ViennaLab). Este test aísla el DNA de la sangre, amplifica in vitro las secuencias relevantes de los genes buscados y detecta tres mutaciones relacionadas con el riesgo trombótico.

Este test incluye tres pasos, el DNA se aísla del restos de la sangre anticoagulada mediante un procedimiento muy rápido de lisado e imantado, posteriormente las secuencias de los tres genes se amplifican simultáneamente in vitro y se marcan con biotina. Finalmente, los productos amplificados se hibridan selectivamente con las tiras del test, las cuales contienen oligonucleótidos alelo-específicos dejándolos inmovilizados en líneas

paralelas. Las secuencias marcadas con biotina unidas a la tira, se detectan utilizando etretavidina-fosfatasa alcalina y sustrato de color. El gen normal se une a las sondas complementarias de gen normal, y el gen mutado se une a las sondas de gen mutado. Para interpretar los resultados, se comparan las bandas obtenidas en la tira de reacción con las bandas de la tira patrón.

7.8.2. TROMBOFILIA PLASMÁTICA.

La extracción de sangre se realiza en todas las pacientes con sistema BD Vacutainer® K2E por punción venosa de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. Todas las muestras se procesan en las primeras 4 horas postextracción. La sangre total extraída se deposita en dos tubos de vidrio de 4,5mL (Becton Dickinson ref 367704) con citrato trisódico 0,129 M al 3,2% como anticoagulante, en una proporción de 1:9 (volumen de citrato: volumen de sangre); y posteriormente centrifugada a 2000g. durante 15 minutos.

Parte del plasma obtenido en dicha centrifugación se procesa para la determinación del estudio básico de hemostasia y anticoagulantes naturales (TP, TTPa, TT, fibrinógeno derivado, RPCA, PC, PS y AT). El plasma restante se somete a una segunda centrifugación a 2500g. durante 10 minutos, y se procesa para el resto de determinaciones del estudio.

7.8.2.1. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA C.

El test empleado es el test cromogénico automatizado para la determinación cuantitativa de la proteína C en plasma humano citratado para los Sistemas de Coagulación IL.

La PC es una proteína dependiente de vitamina K que está presente en el plasma como zimógeno. In vivo, la trombina activa la proteína C en presencia de trombomodulina¹⁷³. In vitro, la PC puede activarse por la fracción proteica derivada del veneno de la serpiente *Agkistrodon contortrix*¹⁷⁴. El kit PC es un ensayo basado en un sustrato cromogénico sintético. El nivel de PC en el plasma de las pacientes se mide automáticamente en los sistemas de coagulación IL en dos etapas, primero se incuba el plasma con el activador de la PC y posteriormente se cuantifica utilizando un sustrato

cromogénico sintético. La Paranitroanilina liberada se mide cinéticamente a 405nm, siendo su nivel directamente proporcional a la actividad de la PC en la muestra.

Los resultados se informan en actividad (%). Los niveles en individuos sanos están aproximadamente entre el 70 y el 140 %. Se aconseja que cada laboratorio establezca su rango de normalidad.

7.8.2.2. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA S LIBRE.

El reactivo de PS libre se usa para la determinación cuantitativa de la PS libre contenida en el plasma humano citratado para los Sistemas de Coagulación IL. Este método se realiza por un método de medición inmunológica en látex.

La PS es una proteína dependiente de vitamina K, es el cofactor de la PC activada que posee un efecto anticoagulante y profibrinolítico. La PS se presenta de dos formas en el plasma, como proteína libre (40%) y asociada a la proteína C4b (60%). Sólo la PS libre es activa biológicamente¹⁷⁵. La presencia de PS libre está determinada mediante la medida del aumento de turbidez producido por las partículas de látex contenidas en los dos reactivos correspondientes. La C4BP purificada adsorbida sobre las partículas de látex contenidas en el primer reactivo, interactúan con la PS libre del plasma del paciente en presencia de iones de calcio¹⁷⁶ con una fuerte afinidad. La PS adsorbida sobre la C4BP tras la primera reacción actúa con los anticuerpos monoclonales antiproteína S humanos adsorbidos sobre las partículas de látex del segundo reactivo, dando lugar a una aglutinación. Esta última es directamente proporcional a la concentración de PS libre.

Los resultados de PS libre se obtienen en actividad (%). Los valores normales se establecen en función de la edad y el estado hormonal en las mujeres. Están calculados por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). Se aconseja que cada laboratorio establezca su rango de normalidad.

7.8.2.3. DETERMINACIÓN DE ANTITROMBINA.

El test utilizado es el test cromogénico automatizado para la determinación de antitrombina en plasma humano citratado para los sistemas de coagulación IL.

La AT es el principal inhibidor fisiológico de la coagulación y es esencial para que la terapia con heparina sea efectiva. El kit de AT líquida es una técnica basada en un substrato cromogénico sintético y una inactivación del factor Xa¹⁷⁷. El método es como consecuencia específico y no se ve alterado por el cofactor II de la heparina. El nivel de AT en el plasma de las pacientes se mide automáticamente en los Sistemas de Coagulación IL, en dos etapas, primero se incuba el plasma con el reactivo factor Xa en presencia de un exceso de heparina y posteriormente se cuantifica la actividad del factor Xa residual con un substrato cromogénico sintético. La paranitroanilina liberada es medida cinéticamente a 405 nm siendo su nivel inversamente proporcional a la actividad de la AT de la muestra.

Los resultados de la AT se informan en actividad (%). Los niveles de actividad de AT en individuos sanos están aproximadamente entre el 80 y 128%. Debido a la existencia de múltiples variables que pueden afectar a los resultados, se aconseja que cada laboratorio establezca su propio rango de normalidad.

7.8.2.4. DETERMINACIÓN DE ANTICOAGULANTE LÚPICO.

Los ensayos de HemosIL dRVVT Screen y HemosIL dRVVT Confirm son productos de diagnóstico in vitro cualitativos utilizados para la detección de anticoagulantes lúpicos en plasma humano citratado mediante el método de Veneno de Víbora de Russell diluido en el Sistema de Coagulación IL. Estos ensayos se usan para evaluar pacientes con resultados de prolongación de TPPA que no tienen explicación y pueden ser utilizados simultáneamente para la detección de anticoagulantes lúpicos.

Los anticoagulantes lúpicos pertenecen al grupo de AAF que van dirigidos contra los fosfolípidos de carga negativa o contra complejos formados entre fosfolípidos y proteínas (β 2GPI o factores de coagulación como la protrombina). Cuando estos anticuerpos se detectan por su capacidad de prolongar el tiempo de coagulación en tests fosfolípidos dependientes se denominan AL.

Las presentaciones de dRVVT Screen y dRVVT Confirm son reactivos de dRVVT perfeccionados que pretenden simplificar y estandarizar la detección de AL en evaluaciones clínicas. El reactivo dRVVT Screen es pobre en fosfolípidos, lo que le hace sensible al AL. La cantidad adicional de fosfolípidos (bicapa) presentes en dRVVT Confirm neutraliza al AL dando tiempos de coagulación más cortos.

El veneno de víbora de Russell en presencia de calcio activa directamente el factor X de la muestra. Por lo tanto, los test dRVVT Screen y dRVVT Confirm ensayos no se ven afectados por anomalías en los factores de la fase de contacto, o deficiencias o inhibidores de los factores VII, VIII y IX. Las interferencias con la heparina son neutralizadas por polipirene hasta las concentraciones de 1U/mL. En conclusión, dRVVT Screen y dRVVT Confirm son test más específicos para la evaluación de AL que el TPPA.

El resultado final se expresa como la Ratio normalizada de dRVVT, considerando el Rango de Normalidad entre 0.8-1.2. Si los tiempos de coagulación de dRVVT Screen y Confirm están prolongados, se recomienda realizar estudios de mezcla para investigar déficits o inhibidores de factores. Si el estudio de mezcla alarga, deberían realizarse estudios adicionales para determinar la interferencia o el inhibidor específicos a los factores de coagulación, o la posible interferencia en combinación con AL. Los ensayos dRVVT Screen y Confirm cuando se usan juntos, cumplen con los requisitos de test integrado definidos en las Recomendaciones para la detección de AL¹⁷⁸.

7.8.2.5. DETERMINACIÓN DE ANTICARDIOLIPINA.

El kit comercial Quanta-Lite® (Inova Diagnostics) para ACL IgM e IgG está basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa en suero humano.

Los pocillos de la microplaca contienen antígeno de cardiolipina altamente purificado que se une en condiciones que mantiene su estado nativo. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de pacientes diluidas (1:101) y los autoanticuerpos ACL IgG y/o IgM presentes en la muestra se ligan durante la primera incubación. El resto de componentes no unidos se eliminan mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo.

Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El conjugado fijado se visualiza con TMB dando un color azul. Una vez que se ha detenido la producción enzimática del producto coloreado, se determina la presencia o ausencia de anticuerpos ACL por medio de la comparación de la intensidad óptica de la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido sulfúrico.

Los resultados se informan de forma semicuantitativa en unidades estándar de ACL IgM y/o IgG. Los niveles de referencia utilizados son negativos para IgM < 12,5 UI e IgG < 15 UI.

7.8.2.6. DETERMINACIÓN DE B2GLICOPROTEÍNA I.

El kit comercial Quanta-Lite® (Inova Diagnostics) para β 2GPI IgM e IgG está basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa en suero humano.

Los pocillos de la microplaca contienen antígeno de β 2GPI purificado que se une en condiciones que mantiene su estado nativo. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de pacientes diluidas (1:101) y los autoanticuerpos β 2GPI IgG y/o IgM presentes en la muestra se ligan durante la primera incubación. El resto de componentes no unidos se eliminan mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El conjugado fijado se visualiza con TMB dando un color azul. Una vez que se ha detenido la producción enzimática del producto coloreado, se determina la presencia o ausencia de anticuerpos β 2GPI por medio de la comparación de la intensidad óptica de la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido sulfúrico.

Los resultados se informan de forma semicuantitativa en unidades estándar de β 2GPI IgM y/o IgG. Los niveles de referencia utilizados son negativos entre 0 y 20 UI.

7.9. CREACIÓN DE BASE DE DATOS.

Para recoger y poder analizar todas las variables y resultados se crea una base de datos en Microsoft Office Access 2007. La base de datos se compone de 60 campos (Tabla 18).

Tabla 18. Base de datos.

Tipo de datos	Número	Características
Numéricos	16 campos	Se recogen con dos decimales
Texto	12 campos	Listados de valores cerrados
Si/No	32 campos	Casillas de verificación

7.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se divide en dos partes, la primera está compuesta por la estadística descriptiva de la población a estudio y la analítica en comparación con el grupo control; y la segunda comprende el desarrollo del modelo predictivo de CVG en una población de alto riesgo obstétrico.

Las características de las pacientes fueron recogidas como anteriormente ha quedado reflejado en una serie de tablas donde se resume cada variable.

Para analizar una posible dependencia entre las variables predictivas y las CVG en una población de alto riesgo obstétrico se ha realizado un test de comparación para medias o medianas en el caso de variables continuas, y un test de comparación χ^2 para las variables categóricas.

Una vez recogida esta información, se ha construido un modelo predictivo mediante

regresión logística multivariante que incluía inicialmente a todas las variables. El criterio de selección de las variables ha sido su grado de significación en el modelo multivariante ($p < 0,1$).

Para analizar la capacidad predictiva de este modelo se ha estudiado su calibración y discriminación. La calibración se ha estudiado gráficamente mediante las curvas de calibración que analizan la concordancia entre las probabilidades predichas de CVG y la ocurrencia real del evento y la discriminación ha sido medida y cuantificada por la curva de rendimiento diagnóstico (ROC) y su área bajo la curva (AUC-ROC). Con el fin de averiguar la robustez del modelo se ha realizado una validación interna mediante 1000 remuestreos.

Para facilitar la comprensión del modelo, se ha realizado un nomograma y la utilidad clínica de dicho modelo se ha estudiado mediante las curvas de densidad de probabilidad de tener una CVG para la población que posee o no posee la CVG. Con el uso de dichas curvas de densidad se propone un punto de corte para clasificar a las pacientes cuya probabilidad exceda dicho valor como poseedoras de CVG.

Por último se presenta la Curva de Utilidad Clínica en la que se observa la relación de CVG no detectadas y los tratamientos ahorrados según el punto de corte que se escogiera.

El programa utilizado para el estudio estadístico es R versión 3.0.2 y R Commander versión 2.0.

A continuación se detallan cada uno de los cálculos anteriores.

7.10.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Se ha recogido la siguiente información:

- Variables categóricas: número de datos por categoría (frecuencia absoluta) y porcentaje sobre el total (frecuencia relativa).
- Variables continuas:
 - medidas de tendencia central: media y mediana.
 - medidas de dispersión: percentil 25 y 75, mínimo y máximo.

7.10.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

7.10.2.1. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES.

- Variables categóricas:

- Tablas de contingencia y contraste χ^2 .

El test del χ^2 indica si existe una asociación o no entre las variables, el p-valor, si esta probabilidad es muy baja ($p < 0,05$) las variables están relacionadas.

- Variables continuas:

Para conseguir una mayor potencia de contraste se ha analizado si las variables siguen una distribución Normal y se puede realizar un test paramétrico o si no es así y se ha usado un test no paramétrico.

- Estudio de normalidad de las variables y test paramétrico o no paramétrico de comparación de media o mediana. El test de normalidad que se ha empleado es el Shapiro-Wilk test.

- Si $p < 0,05$: las diferencias entre la distribución de los datos del estudio y una teórica distribución Normal, muestran diferencias significativas, por lo que los datos del estudio no siguen la Ley Normal y se debe usar un test no paramétrico. Test no paramétrico: comparación de medianas con el Test de Man-Whitney, Wilcoxon test.

- Si $p > 0,05$: las diferencias entre la distribución del estudio y una teórica distribución normal, pueden ser debidas al azar, por consiguiente, se acepta que los datos del estudio siguen la Ley Normal y se usa un test paramétrico. Test paramétrico: comparación de medias, T de Student.

7.10.2.2. ESTUDIO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. ODDS RATIOS.

La capacidad predictiva de cada una de las variables resulta limitada y es lógico pensar que un modelo predictivo multivariante tendrá una mayor capacidad de ajuste y por tanto conseguirá unas predicciones mejores.

Para informar del modelo multivariante se ha utilizado la Odds Ratio (OR) y los p-valores de las variables en el modelo. La OR mide la fuerza de dependencia entre las variables predictoras y las CVG, dicho cálculo se presenta con el intervalo de confianza del 95% correspondiente. P-valores $< 0,1$ se consideran significativos como para introducir la variable en el modelo multivariante.

7.10.3. MODELO PREDICTIVO Y NOMOGRAMA.

7.10.3.1. NOMOGRAMA.

Para una mejor comprensión del papel de las variables en el modelo multivariante se presenta el nomograma de dicho modelo.

Un nomograma es una representación gráfica sencilla donde puede ponderarse la contribución de cada una de las variables al riesgo de padecer una CVG para cada paciente. En dicha representación gráfica aparece dibujado un eje para cada una de las variables, según los valores que presenta cada una de las variables para el paciente se puede adjudicar una puntuación para cada variable en una regla que aparece en la parte superior del gráfico. Dicha puntuación debe ser sumada para cada variable y su suma puede ser leída en otra regla que aparece en la parte inferior del nomograma. Lo importante, es que a su vez, debajo de dicha regla aparece otro esquema de puntuación que corresponde con la probabilidad de padecer una CVG la paciente. De esta forma se puede calcular la probabilidad de tener una CVG de cada paciente, y quizá lo más importante, se pueden comparar los efectos de las variables aportando mayor o menor riesgo de padecer una CVG.

7.10.3.2. VALIDACIÓN DEL MODELO. CALIBRACIÓN Y DISCRIMINACIÓN.

Para conocer la capacidad predictiva del modelo se debe valorar fundamentalmente dos propiedades, su calibración y su discriminación.

7.10.3.2.1. CALIBRACIÓN.

Mide la concordancia entre las probabilidades de ocurrencia de CVG predichas por el modelo y la ocurrencia real de dicho evento. Fundamentalmente consiste en un análisis de tipo gráfico donde se representa en el eje X las probabilidades predichas y en el eje Y la ocurrencia real del evento, por tanto, el modelo perfecto consiste en una recta de tipo diagonal.

7.10.3.2.2. DISCRIMINACIÓN.

Mide la capacidad del modelo para separar entre pacientes que padecerán o no una CVG. Se analiza por la curva ROC y su AUC, entendiendo que un área de 1 corresponde con un modelo perfecto y que un área de 0,5 refleja un modelo de selección al azar. El estudio de la discriminación para la población de generación del estudio puede estar sesgado, para corregir dicho sesgo, se ha realizado una validación interna del AUC usando 1000 remuestreos.

7.10.3.3. CURVA DE DENSIDAD DE PROBABILIDAD.

La curva ROC es una representación gráfica de la fracción de verdaderos positivos en función de la fracción o porcentaje de falsos positivos para distintos puntos de corte. Dicha curva y su área refleja en buena medida la capacidad del modelo para separar entre las pacientes que van a padecer o no una CVG dependiendo de sus características, pero no es un reflejo del riesgo de padecer o no una CVG para todas las pacientes que aparecen en la cohorte.

Dicho riesgo puede quedar claramente determinado por las curvas de densidad de probabilidad para la población de pacientes que padecen o no una CVG. En estas curvas, en el eje X aparece la probabilidad de tener CVG mientras que en el eje Y aparece la densidad de pacientes (número de pacientes) que poseen dichas probabilidades de tener una CVG.

La situación ideal sería que dichas curvas aparezcan totalmente separadas para la población de pacientes con/sin CVG, de manera que una probabilidad de tener CVG

permitiría separar perfectamente dichas poblaciones. Esto no ocurre en la práctica real, por lo que se debe seleccionar el punto de corte más adecuado para separar dichas poblaciones.

En esta tesis, en la gráfica de densidad se representan dos poblaciones, los casos de CVG y los controles sin CVG. En esta gráfica que se obtiene del modelo predictivo, obtenemos dos áreas bajo la curva. En un modelo ideal éstas curvas no se superpondrían y estaría clara la separación entre las dos poblaciones. En la práctica, se trata de encontrar un punto de corte a partir del cual tratar a un grupo de pacientes a riesgo y no tratar a otras, partiendo de la premisa de que según dónde se coloque dicho punto de corte, se sobretrataría a algunas de las pacientes que no lo necesitan o se dejaría de tratar a algunas pacientes que desarrollarían una CVG.

Por último para conocer las CVG que quedarían sin detectarse y los tratamientos que se ahorrarían en función del punto de corte, se presenta la Curva de Utilidad Clínica.

RESULTADOS

8. RESULTADOS.

8.1. ESTUDIO UNIVARIANTE.

En primer lugar, se presenta el análisis de la dependencia univariante de cada una de las variables predictoras con las CVG en forma de tablas.

A un nivel de significación 0,05 resultan las variables IMC, cigarrros, número de gestaciones, número de hijos a término, número de hijos pretérmino, número de hijos nacidos vivos, antecedentes de patología ginecológica, hipertensión en el embarazo, uso de HBPM, uso de AAS y el resultado obstétrico de la gestación actual.

Tabla 19. Resultado estudio univariante.

8.1.1. VARIABLES MATERNAS PREEXISTENTES.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
Edad Materna (años)	Media (IC95%)	32,5 (31,8-33,2)	33.4 (32,7-34,2)	32,9 (32,4-33,4)	0,066
	Mediana (p-25-p75)	33 (29-36)	34 (30-37)	33 (30-36)	
	Mín – Máx	17 - 46	18 - 45	17 -46	
IMC (kg/m ²)	Media (IC95%)	24,8 (24,1-25,4)	25.9 (25,2-26,7)	25,3 (24,8-25,7)	0,008
	Mediana (p25-p75)	23.6 (22-26,3)	25 (23,2-27,9)	24,1 (22,3-27,1)	
	Mín – Máx	16,5 -48,4	17,7 – 41,9	16,5 – 48,4	

Grupo	0	105 (47,3%)	71 (47%)	176 (47,2%)	0,355
	A	76 (34,2%)	62 (41%)	138 (37%)	
	AB	6 (2,7%)	3 (2%)	9 (2,4%)	
	B	32 (14,4%)	14 (9,3%)	46 (12,3%)	
	Desconocido	3 (1,4%)	1 (0,7%)	4 (1,1%)	
Rh	Negativo	36 (16,2%)	27 (17,9%)	63 (16,9%)	0,695
	Positivo	183 (82,4%)	123 (81,4)	306 (82%)	
	Negativo	3 (1,4%)	1 (0,7%)	4 (1,1%)	
Cigarros	0	210 (94,6%)	150 (99,3%)	360 (96,6%)	0,043
	5	5 (2,2%)	0 (0%)	5 (1,3%)	
	10	5 (2,2%)	0 (0%)	5 (1,3%)	
	15	2 (1%)	0 (0%)	2 (0,5%)	
	20	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)	

8.1.2. COMORBILIDAD MATERNA.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
Cardiopatía	No	222 (100%)	150 (99,3%)	372 (99,7%)	0,225
	SI	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)	
Anemia	No	218 (98,2%)	150 (99,3%)	368 (98,7%)	0,347
	SI	4 (1,8%)	1 (0,7%)	5 (1,3%)	

LES	No	221 (99,5%)	150 (99,3%)	371 (99,5%)	0,783
	SI	1 (0,5%)	1 (0,7%)	2 (0,5%)	
Cáncer	No	220 (99%)	151 (100%)	371 (99,5%)	0,242
	SI	2 (1%)	0 (0%)	2 (0,5%)	
Nefrótico	No	222 (100%)	150 (99,3%)	372 (99,7%)	0,224
	SI	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)	
Diabetes	No	219 (98,6%)	150 (99,3%)	369 (98,9%)	0,526
	SI	3 (1,4%)	1 (0,7%)	4 (1,1%)	
Varices	No	218 (98,2%)	148 (98%)	366 (98,1%)	0,897
	SI	4 (1,8%)	3 (2%)	7 (1,9%)	

8.1.3. HISTORIA OBSTÉTRICA.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
Número Gestaciones	1	77 (34,7%)	48 (31,8%)	125 (33,5%)	0,008
	2	76 (34,2%)	34 (22,5%)	110 (29,5%)	
	3 o más	69 (31.1%)	69 (45,7%)	138 (37%)	
Número Hijos nacidos a término	0	90 (40,5%)	8 (5,3%)	98 (26,3%)	< 0,001
	1	91 (41%)	96 (63,6%)	187 (50%)	
	2	31 (14%)	36 (23,8%)	67 (18%)	
	3	7 (3,1%)	7 (4,7%)	14 (3,8%)	
	4	2 (0,9%)	4 (2,6%)	6 (1,6%)	

	5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	6	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,3%)	
Número de Pretérmino	0	185 (83,3%)	140 (92,7%)	325 (87,1%)	0,007
	1 o más	37 (16,7%)	11 (7,3%)	48 (12,9%)	
Abortos	0 -1	130 (58,5%)	96 (63,6%)	226 (60,6%)	0,316
	2	56 (25,2%)	28 (18,5%)	84 (22,5%)	
	3 o más	36 (16,3%)	27 (17,9%)	63 (16,9%)	
Número de Hijos Vivos	0	71 (32%)	4 (2,6%)	75 (20,1%)	< 0,001
	1	106 (47,7%)	96 (63,6%)	202 (54,2%)	
	2 o más	45 (20,3%)	51 (33,8%)	96 (25,7%)	

8.1.4. HISTORIA GINECOLÓGICA.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
Patología	No	200 (90%)	142 (94,1%)	342 (91,7%)	0,028
Ginecológica	Cirugía previa	0 (0%)	4 (2,6%)	4 (1,1%)	
	Previa				
	Endometriosis	4 (1,8%)	1 (0,7%)	5 (1,3%)	
	Esterilidad	12 (5,4%)	4 (2,6%)	16 (4,3%)	
	Miomas	3 (1,4%)	0 (0%)	3 (0,8%)	
	Otros	3 (1,4%)	0 (0%)	3 (0,8%)	

8.1.5. HISTORIA PERSONAL Y FAMILIAR DE TROMBOSIS.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
EVEV Familiar	No	219 (98,6%)	148 (98%)	367 (98,4%)	0,632
	Si	3 (1,4%)	3 (2%)	6 (1,6%)	
Factores de riesgo en Familiares	No	221 (99,5%)	149 (98,7%)	370 (99,2%)	0,353
	Si	1 (0,5%)	2 (1,3%)	3 (0,8%)	
EVEV Personal	No	218 (98,2%)	149 (98,7%)	367 (98,4%)	0,719
	Si	4 (1,8%)	2 (1,3%)	6 (1,6%)	
Factores de Riesgo Personales EVEV	Anticonc. Hormon. Comb	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)	0,449
	Idiopático	2 (1%)	1 (0,7%)	3 (0,8%)	
	IMC > 40	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)	
	Puerperio	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)	
	Sin factores riesgo	219 (98,4%)	148 (98%)	367 (98,4%)	

8.1.6. PATOLOGÍA MÉDICA GESTACIONAL.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
HTA	No	194 (87,4%)	147 (97,4%)	341 (91,4%)	< 0,001
	Si	28 (12,6%)	4 (2,6%)	32 (8,6%)	
Diabetes Gestacional	No	211 (95%)	143 (94,7%)	354 (94,9%)	0,882
	Si	11 (5%)	8 (5,3%)	19 (5,1%)	

Infecciones TORCH	No	221 (99,5%)	149 (98,7%)	370 (99,2%)	0,353
	Si	1 (0,5%)	2 (1,3%)	3 (0,8%)	
Infección Sistémica	No	219 (98,6%)	149 (98,7%)	368 (98,6%)	0,982
	Si	3 (1,4%)	2 (1,3%)	5 (1,4%)	
Inmovilización Ingreso largo	No	220 (99%)	150 (99,3%)	370 (99,2%)	0,8
	Si	2 (1%)	1 (0,7%)	3 (0,8%)	

8.1.7. TRATAMIENTOS EN LA GESTACIÓN.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
Heparina	No	210 (94,6%)	107 (70,9%)	317 (85%)	< 0,001
	Si	12 (5,4%)	44 (29,1%)	56 (15%)	
AAS	No	216 (97,3%)	134 (88,7%)	350 (93,8)	< 0,001
	Si	6 (2,7%)	17 (11,3)	23 (6,2%)	

8.1.7.1. PACIENTES EN TRATAMIENTO CON HEPARINA Y/O ASPIRINA EN GESTACIÓN

Las indicaciones por la que las pacientes del estudio estaban en tratamiento con heparina y/o aspirina durante esta gestación se presentan en los siguientes apartados.

8.1.7.1.1. COMPLICACIÓN VASCULAR GESTACIONAL Y AAS Y/O HEPARINA.

Se presentan las indicaciones por las que pacientes con CVG estuvieron en tratamiento con HBPM sólo o combinada con AAS ().

Tabla 20. Indicaciones de tratamiento en las pacientes con CVG.

Déficit combinado: FVL heterocigoto + déficit de proteína C y S
Inmovilización prolongada por ingreso hospitalario durante gestación (n=1)
Técnicas de reproducción asistida (n=2)
Antecedentes familiares de ETEV (2 grado) y déficit leve de PS (n=1)
Antecedentes obstétricos de 2 RCFIU y mutación heterocigota FVL (n=1)
Pérdidas gestacionales de repetición (n=6)

6 pacientes con PGR estuvieron en tratamiento con HBPM y AAS combinados. No se ha encontrado ninguna paciente con otro tipo de CVG en tratamiento combinado.

8.1.7.1.2. NO COMPLICACIÓN VASCULAR GESTACIONAL Y AAS Y/O HEPARINA.

Se presentan las indicaciones que se han documentado por las que pacientes sin CVG estuvieron en tratamiento con HBPM o con HBPM y AAS. Todas las pacientes procedían de la consulta de esterilidad.

Tabla 21. Indicaciones de tratamiento en las pacientes sin CVG.

Anticuerpos antifosfolípidos (n=2)
Déficit PS (n=7)
Déficit PC (n=6)
Protrombina (n=2)
FVL (n=4)
FVR2 heterocigoto (n=14)

17 pacientes han estado en tratamiento con HBPM y AAS combinados y ninguna paciente sólo con AAS.

8.1.8. RESULTADO OBSTÉTRICO DE LA GESTACIÓN ACTUAL.

Tabla 22. Resultado estudio univariante.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
Resultado	Aborto	98 (44,1%)	0 (0%)	98 (26,3%)	< 0,001
Obstétrico	Cesárea programada	6 (2,7%)	9 (6%)	15 (4%)	
Gestación	Cesárea urgente	45 (20,3%)	18 (11,9%)	63 (16,9%)	
Actual	Parto	73 (32,9%)	124 (82,1%)	197 (52,8%)	

8.1.9. ESTUDIO DE TROMBOFILIA.

Variable		CVG 222 (60 %)	NO CVG 151(40%)	Total 373 (100%)	P-valor
FVL	No mutación	214 (96,4%)	146 (96,7%)	360 (96,5%)	0,879
	Mutación	8 (3,6%)	5 (3,3%)	13 (3,5%)	
FVR2	No mutación	194 (87,4%)	128 (84,8%)	322 (86,3%)	0,469
	Mutación	28 (12,6%)	23 (15,2%)	51 (13,7%)	
Protrombina	No mutación	216 (97,7%)	144 (95,4%)	360 (96,5%)	0,317
	Mutación	6 (2,7%)	7 (4,6%)	13 (3,5%)	
MTHFR C677T	Heterocigoto	58 (26,1%)	44 (29,1%)	102 (27,3%)	0,562
	Homocigoto	20 (9%)	17 (11,2%)	37 (9,9%)	
	No mutado	144 (64,9%)	90 (59,7%)	234 (62,8%)	

MTHFR A1298C	Heterocigoto	68 (30,6%)	39 (25,8%)	107 (28,7%)	0,578
	Homocigoto	11 (4,9%)	7 (4,6%)	18 (4,8%)	
	No mutado	143 (64,5%)	105 (69,6%)	248 (66,5%)	
Trombofilias	Alto riesgo	11 (5%)	11 (7,3%)	22 (5,9%)	0,614
	Bajo riesgo	66 (29,7%)	46 (30%)	112 (30%)	
	Normal	145 (65,3%)	94 (62,3%)	239 (64,1%)	
ACL	No	218 (98,2%)	147 (97,4%)	365 (97,8%)	0,579
	A los 3 meses Si	4 (1,8%)	4 (2,6%)	8 (2,2%)	
AL	No	219 (98,6%)	148 (98%)	367 (98,4%)	0,632
	A los 3 meses Si	3 (1,4%)	3 (2%)	6 (1,6%)	
B2GPI	No	220 (100%)	150 (99,3%)	372 (99,7%)	0,225
	A los 3 meses Si	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)	
Déficit AT	No	215 (96,9%)	147 (97,4%)	362 (97,1%)	0,777
	3 meses Si	7 (3,1%)	4 (2,6%)	11 (2,9%)	
Déficit PS	No	186 (83,8%)	129 (85,4%)	315 (84,5%)	0,666
	3 meses Si	36 (16,2%)	22 (14,6%)	58 (16,5%)	

Déficit PC 3 meses	No	210 (94,6%)	145 (96%)	355 (95,2%)	0,526
	Si	12 (5,4%)	6 (4%)	18 (4,8%)	
Defecto Combinado	No	214 (96,4%)	142 (94%)	356 (95,4%)	0,284
	Si	8 (3,6%)	9 (6%)	17 (4,6%)	

8.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE.

Aunque la dependencia univariante resulta importante para analizar los factores influyentes en la aparición de CVG, la relación univariante no es suficiente para predecir dicho evento con una precisión adecuada. En este punto, resulta necesario el análisis multivariante que tiene en cuenta, y de un modo conjunto, las correlaciones entre las variables y sus posibles interacciones (Tabla 23). Se presentan para el modelo final obtenido las OR, su intervalo de confianza del 95% y los p-valores correspondientes. En dicho modelo, de todas las variables analizadas, sólo las variables hijos nacidos vivos, hijos nacidos pretérmino, HTA en la gestación, uso de HBPM, uso de AAS, consumo de tabaco e IMC mantienen su asociación significativa al analizar interactuando con el resto de variables estudiadas y significativas en el análisis univariante, y son las variables que se han utilizado para la construcción del nomograma.

Tabla 23. Estudio multivariante.

Variable predictora	O.R. (95% C.I.)	p-valor
Vivos 0:1	26.9 (8.6-84.2)	<,001
Vivos 2 o mas:1	0.61 (0.34-1.08)	<,001
HTA Si:No	11.42 (3.33-39.2)	<,001
Hijos nacidos pretérmino >0:0	4.24 (1.79-10.03)	0,001
Heparina Si: No	0.16 (0.07-0.36)	<,001
Aspirina Si:No	0.32 (0.11-0.94)	0,038
Fumadora Si:No	8.47 (1.04-68.81)	0,045
IMC	0.45 (0.30-0.67)	<.001

Para una mejor comprensión y aplicación práctica de dicho modelo se presenta el nomograma correspondiente en la Ilustración 4.

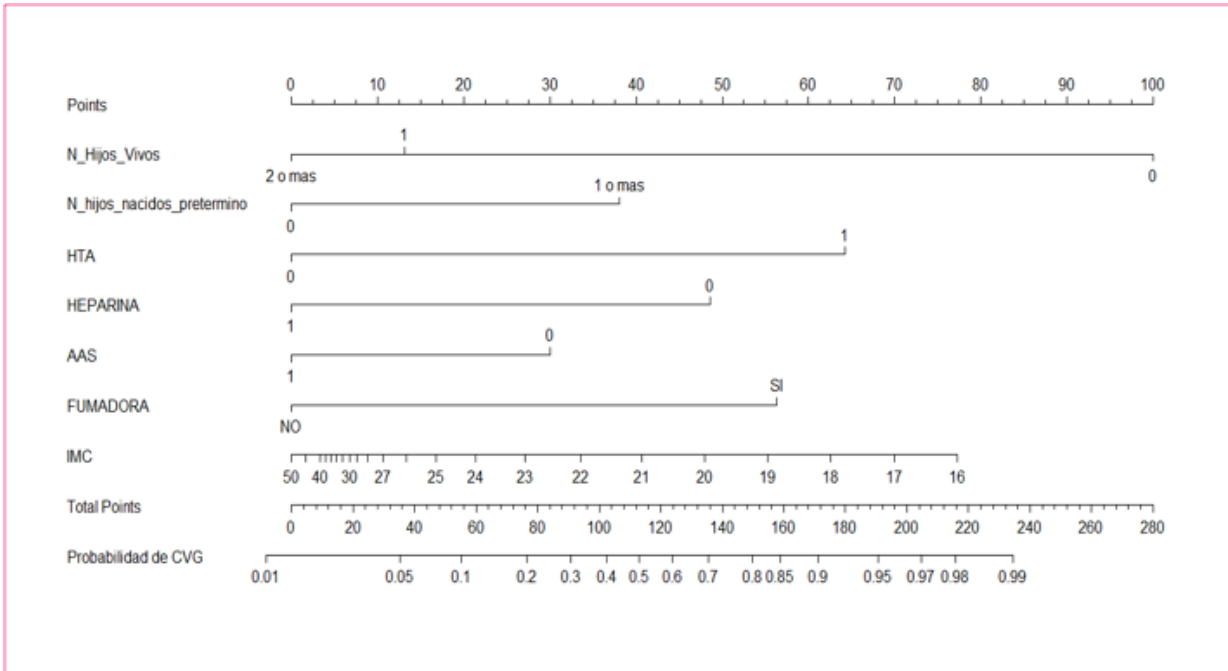


Ilustración 4. NOMOGRAMA. Nota: 1 = SI y 0 = NO.

Con el objeto de estudiar la validez de este modelo, se analizará su calibración, discriminación e utilidad clínica. En la curva de calibración (Ilustración 5) puede comprobarse una alta concordancia entre las probabilidades de CVG predichas y la ocurrencia real del evento, ya que la curva prácticamente se sitúa sobre la diagonal del gráfico.

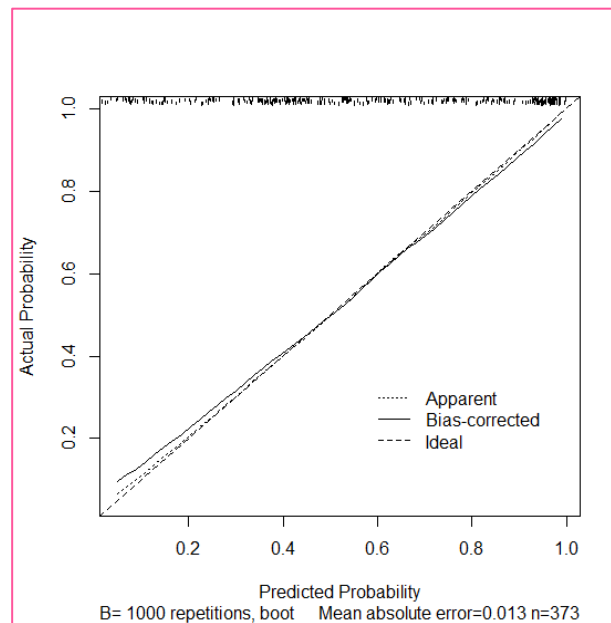


Ilustración 5. Curva de calibración.

Por otro lado, el modelo presenta una alta capacidad de discriminación, como refleja la curva ROC correspondiente (Ilustración 6), el área bajo la curva, AUC-ROC = 0.846, y su intervalo de confianza del 95%, (0.81-0.89). Para analizar la robustez de este cálculo se realizó una validación interna utilizando 1000 remuestreos, el resultado es 0.832 confirmando el resultado previo.

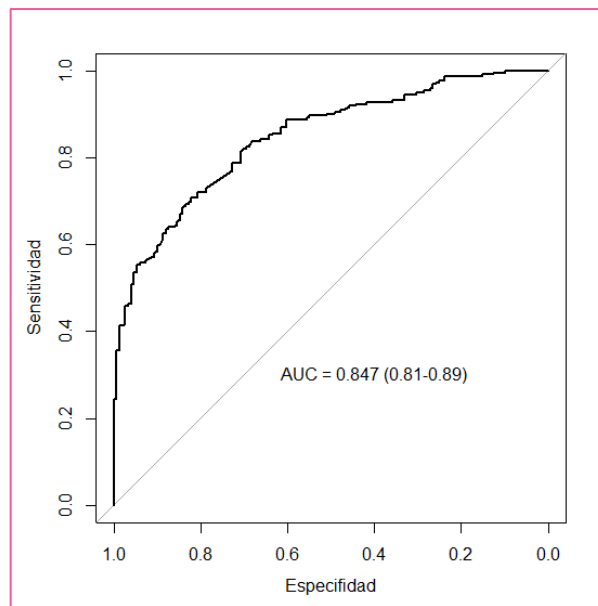


Ilustración 6. Curva ROC.

Por último, se ha estudiado la utilidad clínica del modelo mediante el uso de funciones de densidad de probabilidad de CVG para las poblaciones CVG/NO CVG (Ilustración 7). Con dichas funciones puede establecerse un punto de corte que establezca la diferencia entre los grupos de alto/bajo riesgo de padecer una CVG durante el embarazo. En dichas curvas puede verse un pico alrededor de la probabilidad del 90% para la función de densidad de CVG en la población CVG y otro pico alrededor del valor de 30% para la población No CVG. De igual modo puede apreciarse un valle, lugar donde sería más adecuado situar el punto de corte que separe a los grupos de riesgo. En este caso, una opción adecuada sería del 60%, ya que corresponde a un alto valor predictivo positivo, por

tanto, de que todas la pacientes que se clasifiquen como de alto riesgo de padecer una CVG, una gran proporción realmente la padecerá.

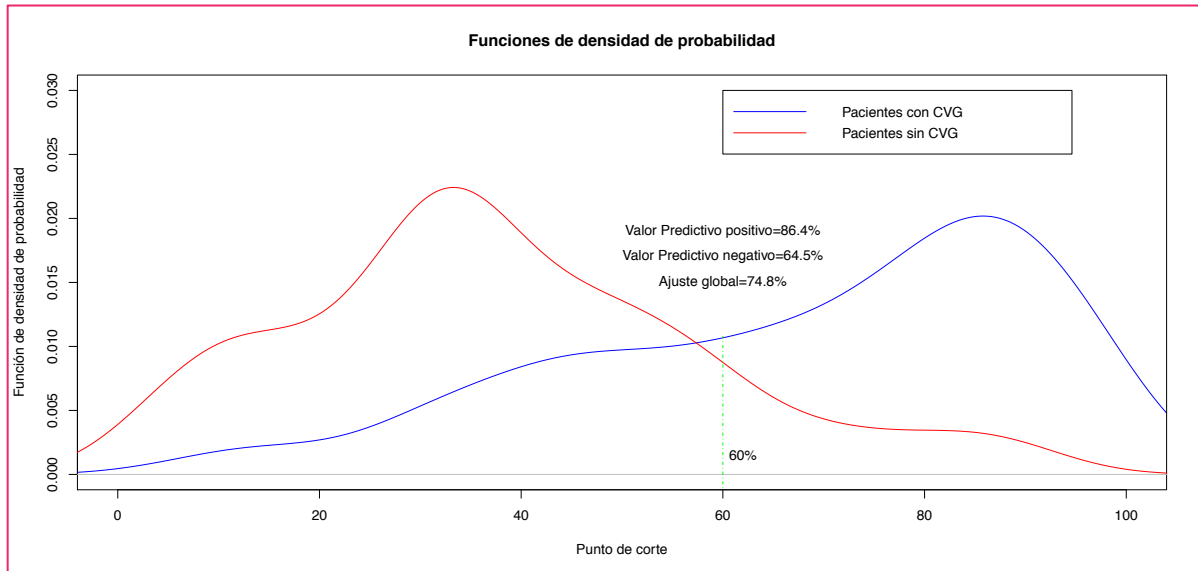


Ilustración 7. Función de densidad de probabilidad.

Para completar la información gráfica, se ha realizado una tabla que proporciona, Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo y Ajuste global para distintos puntos de corte. En dicha tabla podemos ver que para un punto de corte del 60% obtenemos una Sensibilidad del 68%, una Especificidad del 84%, un 86% de Verdaderos Positivos, un 64% de Verdaderos Negativos y un Ajuste global del 74% (Tabla 24).

Puntos de corte más altos ganan en especificidad a costa de perder sensibilidad, y a la inversa, para puntos de corte más bajos se gana sensibilidad pero se pierde especificidad.

Tabla 24. Valores para cada punto de corte.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Ajuste global
99%	1%	100%	100%	41%	41%
90%	42%	97%	96%	53%	64%
80%	52%	95%	94%	58%	70%
75%	56%	93%	92%	59%	71%
70%	60%	90%	89%	60%	72%
65%	64%	87%	88%	62%	73%
60%	68%	84%	86%	64%	74%
50%	79%	71%	80%	70%	76%
40%	89%	56%	75%	78%	76%
30%	95%	32%	67%	80%	69%
20%	98%	24%	65%	90%	68%
10%	99%	12%	63%	95%	64%
1%	100%	0	6%	0	59%

Por último, se presenta la Curva de Utilidad Clínica (Ilustración 8), en la que la línea azul representa el porcentaje de CVG que quedarían sin tratar para cada uno de los puntos de corte escogido, y por tanto las pacientes que potencialmente sufrirían una CVG; y la línea roja representa el porcentaje de tratamientos evitados para dicho punto de corte. Esta gráfica tiene pues dos lecturas, por un lado las pacientes que quedan sin tratar en total y que evitarán los efectos secundarios e inconvenientes de la medicación, en conjunción con el potencial ahorro del sistema sanitario derivado del no tratamiento; y por otro lado, el

porcentaje de pacientes con evento (CVG) que no serían tratadas al escoger un determinado punto de corte.

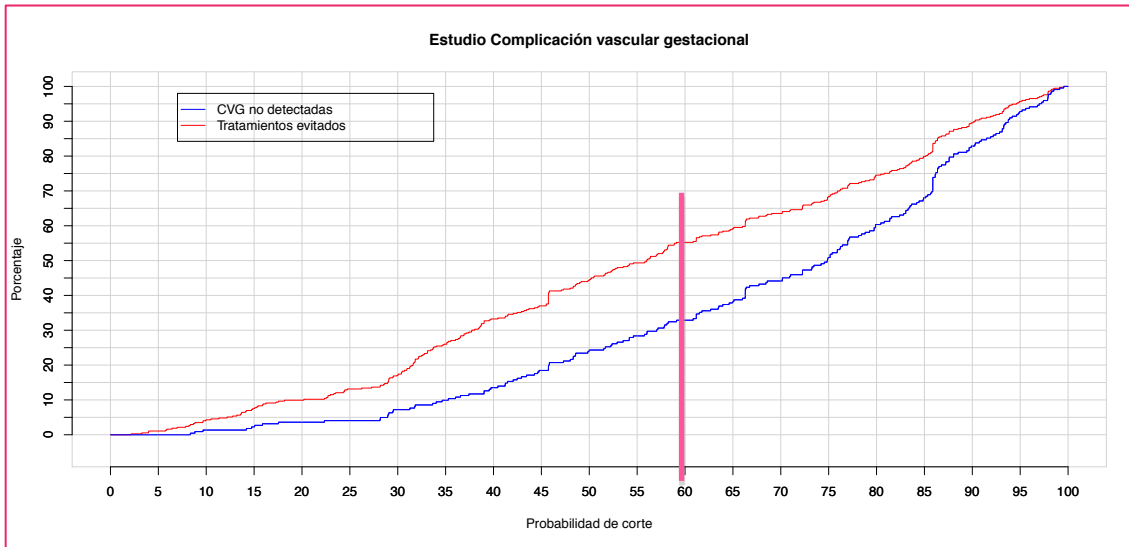


Ilustración 8. Curva de utilidad clínica.

En la curva de utilidad clínica se puede comprobar que utilizando el punto de corte seleccionado en el modelo predictivo del 60%, corremos un riesgo de no tratar a un 33% del total de CVG, y por otro lado se evitaría tratar a un 55% del total de la población de alto riesgo que por otro lado sería tratada indiscriminadamente. Dentro de estos tratamientos evitados se incluyen tanto los de las CVG no detectadas, como los de las pacientes que se sobretratarían sin que fuera necesario.

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN.

Hace un siglo, los investigadores se dieron cuenta de que los materiales de los que se disponía y la metodología que se utilizaba no permitía progresar lo suficiente en la prevención y tratamiento de las patologías prenatales, maternas y fetales¹⁷⁹. En este momento se inició el desarrollo de la medicina prenatal suponiendo el mayor avance en el cuidado de las mujeres embarazadas y jugando un papel fundamental en el descenso sustancial de la morbimortalidad maternofetal logrado en el siglo pasado. La acumulación de visitas del control del embarazo en el tercer trimestre, sin una justificación lógica, hacia que la mayoría de las complicaciones que tienen lugar al final del embarazo no hubieran podido ser prevenidas previamente¹⁸⁰. Este planteamiento y esta organización del seguimiento del embarazo ha perdurado hasta hace menos de 20 años.

Actualmente se considera que en una primera visita entre las 11 y las 13 semanas de gestación, combinando datos de las características maternas, la historia obstétrica, hallazgos biofísicos y parámetros bioquímicos permite definir el riesgo específico para un amplio espectro de complicaciones gestacionales. Clásicamente se han dividido las gestaciones en de alto y de bajo riesgo, basándose en datos empíricos, pero el objetivo actual de los obstetras es individualizar cada gestación y cuantificar el riesgo en cada embarazo de cada mujer.

En este contexto es preciso mencionar la “nueva pirámide de cuidados prenatales” de Nicolaides¹⁴⁰, con la que defiende que una estimación precoz de riesgos específicos de cada mujer en cada gestación mejoraría los resultados obstétricos. El cambio que propone es modificar las visitas rutinarias del seguimiento del embarazo por unas específicas según los FR de cada paciente, con unos objetivos predefinidos que permiten generar “likelihood ratios” nuevos para cada momento del embarazo. Inicialmente se calcularía un riesgo en la primera visita del embarazo, y en las siguientes se iría modificando el cálculo de riesgo hecho inicialmente con las nuevas determinaciones.

En el primer trimestre la gran mayoría de las mujeres se clasificarían como gestantes de bajo riesgo y una pequeña proporción se clasificarían como de alto riesgo: fetos con cromosomopatías, infecciones, problemas maternos: metabólicos, trombofilia, enfermedades autoinmunes, etc. En el grupo de bajo riesgo, seguramente el seguimiento del embarazo podría hacerse con solamente tres visitas médicas. Una consulta a las 20 semanas para reevaluar la anatomía y crecimiento fetal y cribar otros FR permitiría una nueva valoración de riesgo de otras patologías como la PE o el parto pretérmino. Las pacientes que siguieran siendo consideradas de bajo riesgo acudirían a una consulta en la semana 37 donde se comprobaría el bienestar materno-fetal y se programaría el final del embarazo. Si la gestación llega más allá de la semana 41 se visitará nuevamente a la paciente. Por contra, al grupo de pacientes consideradas de alto riesgo se les haría un seguimiento individualizado, especializado e intensivo de acuerdo con su patología. En ocasiones una vez hubiera desaparecido el riesgo concreto, podrían volver al grupo de bajo riesgo y continuar con un seguimiento estándar.

9.1. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO.

La hipótesis principal de este estudio se fundamenta en la tendencia actual de cuidado antenatal basada en el cálculo de riesgo individual, considerando que a partir de las características de las pacientes, su historia obstétrica previa, la presencia de trombofilia y otros factores de riesgo, se puede predecir el riesgo de desarrollar una CVG en el embarazo, en una población de alto riesgo trombótico.

Se ha creado un novedoso modelo predictivo de complicaciones vasculares gestacionales que permite identificar de forma individualizada qué pacientes se beneficiarán de tratamiento con HPBM y AAS en el embarazo para evitar un resultado obstétrico adverso. En el apartado 9.5.2. se podrá comprobar su funcionamiento y aplicabilidad clínica.

9.2. METODOLOGÍA Y PACIENTES DEL ESTUDIO.

9.2.1. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.

A partir de un estudio anterior retrospectivo que inicialmente estaba orientado al estudio de las trombofilias y su relación con las CVG, y teniendo en cuenta que la bibliografía disponible en este sentido es contradictoria ya que los estudios disponen de una n pequeña y que parece que no pueden considerarse universalmente como un factor causal directo, se ha hecho un novedoso modelo predictivo mucho más completo incluyendo otros FR de ETEV y de la gestación.

La tabla 25 resume los hallazgos del meta-análisis de Robertson de 25 estudios, predominantemente casos-controles que estudian la asociación entre trombofilia y CVG. Los intervalos de confianza alrededor de la OR son muy amplios incluyendo valores por encima y por debajo de 1, lo que implica unos resultados inconsistentes ya que tanto podían ser factores de riesgo como protectores, principalmente en las trombofilias más infrecuentes. En algunos de los estudios incluidos no se han separado los defectos heterocigotos de los homocigotos y se han analizado conjuntamente¹⁸¹.

La trombofilia no puede considerarse como un factor causal directo porque para que sea considerado como tal debe cumplir los criterios epidemiológicos de Bradford Hill. El primer criterio es la fuerza de asociación, en la tabla anterior se observa que es débil. También debe haber una consistencia en la asociación, y no todos los estudios la encuentran, porque no es sencillo, para demostrar una OR de 2, cuando la prevalencia del factor de riesgo es $< 5\%$, exige una $n > 1000$ pacientes. En tercer lugar, debe existir una relación temporal que en el caso de la trombofilia sí que se cumple. En cuarto lugar, el factor debe ser específico para el resultado, y las CVG tienen una etiología multifactorial. La plausibilidad biológica sí se cumple, ya que la trombofilia predispone a la formación de microtrombos placentarios. Después, se tiene que dar un gradiente biológico, que a mayores dosis de trombofilia se dieran más CVG, pero como menos de 1% de la población presenta trombofilia, se necesitarían estudios con $n > 4000$ pacientes para poder demostrar

este punto. La relación causal debe ser coherente, que en este caso lo es, de acuerdo con las actuales teorías etiológicas de las CVG. Debe darse cierta analogía, en el caso de la predisposición a los trombos, por ejemplo la dan algunas enfermedades mieloproliferativas y también pueden cursar con CVG. Y por último, el criterio más fuerte y difícil de demostrar es la experimentación, que no se puede conseguir, ya que no se puede eliminar una trombofilia hereditaria.

Tabla 25. Asociación entre CVG y trombofilia.

Trombofilia	PGR	Pérdida fetal tardía	PE	Abruptio Placentae	RCFIU
FVL homocigota	-	1,98 (0,4-9,69)	1,87 (0,44-7,88)	8,43 (0,41-171,2)	4,64 (0,19-115,7)
FVL heterocigota	1,91 (1,01-3,61)	2,06 (1,1-3,86)	2,19 (1,46-3,27)	4,7 (1,13-19,59)	2,68 (0,59-12,13)
Protrombina	2,7 (1,37-5,34)	2,6 (1,28-5,53)	2,54 (1,52-4,23)	7,71 (3,01-19,76)	2,92 (0,62-13,7)
MTHFR C677T	0,86 (0,44-1,69)	1,31 (0,89-1,91)	1,37 (1,07-1,76)	1,47 (0,4-5,35)	1,24 (0,84-1,82)
Def. antitrombina	-	7,63 (0,3-196,3)	3,89 (0,16-97,19)	1,08 (0,06-18,12)	-
Déf. PC	-	3,05 (0,24-38,5)	5,15 (0,26-102,2)	5,93 (0,23-151,6)	-
Déf. PS	-	20,09 (3,7-109)	2,83 (0,76-10,57)	2,11 (0,47-9,34)	-
AC	5,05 (1,82-14,01)	3,3 (1,62-6,7)	2,73 (1,65-4,51)	1,42 (0,42-4,77)	6,91 (2,7-17,68)
ACL	-	2,38	1,45	-	-

		(0,81-6,98)	(0,7-4,61)		
Modificada de: Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2005;132(2):171-196.					

9.2.2. POBLACIÓN A ESTUDIO. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

En este estudio se ha incluido una cohorte de pacientes del Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, dividiéndola en dos grupos, uno con las mujeres que han presentado alguna CVG en el embarazo actual y otro con un grupo de pacientes a riesgo, a las que se le había solicitado un estudio de trombofilia por sus antecedentes personales o familiares de ETEV o por sus factores de riesgo.

Las limitaciones de la investigación a pequeña escala han influido en que el grupo control (no CVG) no está formado por pacientes “sanas”. Idealmente para que el modelo hubiera podido ser aplicable a todas las gestantes que acuden a la consulta de obstetricia se debería haber recogido las aproximadamente 3000 mujeres de la primera visita del embarazo con sus antecedentes, sus datos y resultados analíticos, solicitarles un estudio de trombofilia y vigilar su resultado obstétrico al final del embarazo. Esto no se ha podido realizar porque no está indicado solicitar un estudio de trombofilia a pacientes sanas y para hacerlo dentro del contexto de la investigación, son determinaciones muy costosas que no puede asumir la sanidad pública sin financiación externa. Un estudio de trombofilia completo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza cuesta alrededor de 360 euros por paciente.

El grupo de casos está formado por todas las pacientes que han presentado alguna de las CVG. Se han decidido agrupar: PGR, pérdida fetal tardía, PE, DPPNI y RCFIU, porque en subgrupos la *n* era limitante para obtener resultados aplicables en la práctica clínica, pero esto conlleva una heterogeneidad en el grupo que puede dificultar la extrapolación de los resultados a cada CVG por separado. Sin embargo, se ha decidido este agrupamiento porque en definitiva parecen tener una etiopatogenia en parte común que es una situación de activación de la hemostasia en la superficie placentaria que conlleva la trombosis en los

vasos placentarios y un anormal desarrollo placentario⁶.

Como resultado el modelo predictivo de este trabajo no es generalizable a toda gestante, si no que es aplicable únicamente a las pacientes con las características que les hubieran permitido entrar en este estudio. Todas aquellas sin la indicación de estudio de trombofilia planteada en esta tesis, no podrían beneficiarse en la práctica clínica habitual de este modelo concreto y sí aquéllas con riesgo reconocido de CVG.

El parto pretérmino es la principal causa de discapacidad y muerte perinatal en niños y responsable de la gran mayoría de la morbimortalidad en fetos menores de 34 semanas¹⁶⁸. El uso profiláctico de la progesterona, el cerclaje uterino y más recientemente el pesario cervical pueden reducir el riesgo de parto pretérmino en gestaciones de alto riesgo¹⁶⁹. Sin embargo, el número de partos pretérmino no ha descendido en los últimos 30 años¹⁷⁰, seguramente por un fallo en la identificación del grupo de alto riesgo en el seguimiento del embarazo. Hubiera sido muy interesante poder incluir en las complicaciones obstétricas que predice este modelo el parto pretérmino, pero los estudios disponibles demuestran que la etiopatogenia es diferente a un defecto en la vascularización placentaria y por ello no se ha incluido.

Muchos embarazos que presentan una CVG, terminan en un parto antes de las 37 semanas, como una PE grave o un RCFIU severo, pero éste es un desenlace iatrogénico, y el que se querría poder predecir mejor es el parto pretérmino espontáneo.

Existen estudios histológicos y de Doppler realizados en el segundo y tercer trimestre de gestación, como el de Agarwai¹⁸², que demuestran que el parto pretérmino espontáneo podría estar relacionado con una alteración placentaria y con fenómenos de isquemia placentaria. Sin embargo, el estudio de cribado de Fonseca realizado midiendo el índice de pulsatilidad Doppler de las arterias uterinas entre las 22 y 24 semanas de gestación a 33629 mujeres con un embarazo simple, aunque registró un aumento significativo del índice de pulsatilidad en 237 embarazos con un parto antes de las 33 semanas, demostró con el análisis de regresión múltiple que la predicción de parto pretérmino hecha con la historia obstétrica y las características demográficas maternas no mejoraba significativamente con los hallazgos del Doppler¹⁸³.

9.3. VARIABLES Y RESULTADOS DEL ESTUDIO.

9.3.1. VARIABLES MATERNAS PREEXISTENTES.

Las variables maternas que se han estudiado son la edad, el IMC, el grupo y Rh sanguíneo y el número de cigarrillos diarios que han fumado durante el embarazo. De este grupo las variables que han resultado significativas en el estudio son el IMC y el tabaco.

La edad materna avanzada, mayor de 35 años, clásicamente se ha considerado un factor de riesgo del embarazo, tanto para complicaciones maternas como la aparición de diabetes e hipertensión, como para complicaciones embriofetales como alteraciones cromosómicas, RCFIU, etc. y se ha demostrado que representa un factor de riesgo independiente para complicaciones médicas y obstétricas¹⁸⁴. En la actualidad la edad materna límite para considerar una gestación de riesgo está en revisión, debido a que las mujeres en la actualidad tienen sus hijos más tarde y en los cribados de riesgo es un factor más a tener en cuenta pero no el único. La edad media de la muestra de este estudio está alrededor de los 33 años, siendo un año mayor en el grupo de NO CVG. En nuestra muestra las edades más extremas por juventud y por madurez se dan en el grupo de las CVG.

El IMC es un FR diferente, los valores centrales entre 18,5 y 25 Kg/m² son los considerados saludables. El efecto de la ganancia ponderal sobre las complicaciones del embarazo depende del IMC del que la mujer parte. Una ganancia de entre 6,7 y 11,2 Kg en mujeres con sobrepeso y obesidad, y menor a 6,7 Kg en obesas mórbidas se asocian con una reducción del riesgo de un resultado adverso (cesárea, problemas hipertensivos del embarazo, fetos con peso < a 2500g o > 4000g)¹⁸⁵. En este estudio se han presentado diferencias significativas entre el IMC de los dos grupos, pero las medianas de los dos grupos se encuentran en el grupo de normopeso (CVG: 23,6 kg/m² y NO CVG: 25 kg/m²). Las mujeres de este estudio cumplen la recomendación de quedarse embarazadas con un IMC normal y la obligación de los obstetras es recomendarles una ganancia de peso acorde a este, lo que reducirá su riesgo de CVG¹⁸⁶. También los valores de IMC más extremos

aparecen en el grupo de CVG, lo que resulta lógico, debido a las características de esta variable. En sucesivos estudios, además del IMC en la primera consulta gestacional, parece interesante recoger la ganancia ponderal de kilos a lo largo del embarazo.

Los últimos estudios van más allá del peso durante el embarazo. Sí que es verdad que la sobrealimentación materna durante el embarazo es un factor de riesgo para complicaciones gestacionales y que aumenta los problemas en la infancia naciendo niños propensos a la obesidad y los problemas metabólicos, pero además hay una evidencia emergente que pone el foco de atención en el estilo de vida de los padres previo y durante la concepción. Parece que el estilo de vida parental podría tener un poderoso impacto sobre la salud de la descendencia hasta más allá de una generación. La obesidad materna y paterna altera la composición molecular tanto de los ovocitos como del esperma, teniendo un papel en la epigenética que reprograma la fecundación, altera el desarrollo embrionario y efectivamente influye en la incidencia de obesos en la descendencia familiar. La comprensión de estos cambios moleculares puede ayudar a la creación de intervenciones que reduzcan el riesgo de enfermedades en generaciones venideras¹⁸⁷.

En este estudio no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo sanguíneo y el Rh de las pacientes de los dos grupos. Este resultado concuerda con la bibliografía existente, donde no se encuentra una asociación clara entre los grupos ABO y las CVG. Los estudios son difícilmente comparables por sus planteamientos metodológicos y las OR que ofrecen son bajas y con márgenes de confianza o muy grandes reflejando unas muestras muy pequeñas o que incluyen el 1 perdiendo la significación. Sin embargo, existen algunos trabajos que no permiten excluir un efecto limitado sobre las pacientes que tienen un grupo O¹⁸⁸.

El número de cigarrillos que fumaban las pacientes en el embarazo presenta diferencias significativas entre los dos grupos, lo que demuestra que el tabaco es un factor de riesgo para CVG (con una OR:8,47 (IC95%:1,04-68,81)). Afortunadamente un 96,6% de las embarazadas de este estudio no fumaban durante la gestación.

Fumar tiene múltiples efectos adversos, pero la evidencia actual, sugiere que, principalmente en adultos, el factor fisiopatológicamente más peligroso es el estrés oxidativo y los radicales libres. Fumar durante la gestación contribuye a resultados

obstétricos adversos, como nacidos con bajo peso, partos pretérmino así como problemas en la infancia de desarrollo y comportamiento. Sería importante clínicamente saber diferenciar cuáles de estos problemas son debidos a la nicotina y cuales son inducidos por el estrés oxidativo derivado de fumar, ya que los bioquímicos sugieren que los antioxidantes, como el tocoferol y el ácido ascórbico, podrían ser utilizados en mujeres que, en contra del consejo de sus médicos, deciden continuar fumando durante el embarazo, para poder minimizar el estrés oxidativo que induce patología. Obviamente, esta recomendación necesita ser estudiada rigurosamente antes de convertirse en una medida de la práctica clínica habitual¹⁸⁹.

9.3.2. COMORBILIDAD MATERNA.

Las enfermedades maternas estudiadas: cardiopatía, anemia, LES, cáncer y síndrome nefrótico tienen una representación muy baja en la muestra, sin encontrarse diferencias significativas en su prevalencia entre los dos grupos. Estas patologías pueden influir en el desarrollo de complicaciones en el embarazo e incluso pueden empeorar en sí mismas con la gestación. Un consejo preconcepcional y un manejo interdisciplinar de estos embarazos es esencial para garantizar unos resultados óptimos para la mujer¹⁹⁰.

La diabetes mellitus es una enfermedad ampliamente estudiada y en particular su influencia sobre el embarazo. En este estudio, la prevalencia de gestantes con diabetes pregestacional es del 1%, y no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos.

La hemoglobina glicosilada es el valor que se monitoriza preconcepcionalmente para considerar que la paciente presenta una estabilidad en sus glucemias que permite un embarazo con el menor riesgo metabólico posible (HbA1c < 6%). Además parece que la monitorización de la HbA1c en el embarazo podría tener importancia para predecir el riesgo de malformaciones congénitas, aborto, muerte perinatal, metabolismo glucídico anormal postparto, CVG y que podría ser de especial importancia en el segundo trimestre cuando se realiza el test de tolerancia a la glucosa para cribar la diabetes gestacional. El reto está ahora en establecer los rangos de normalidad de la HbA1c en los diferentes trimestres del

embarazo y evaluar los efectos de su tratamiento¹⁹¹.

La presencia de varices macroscópicas y sintomáticas se han recogido en este estudio como factor de riesgo de ETEV pero no parece tener influencia sobre la aparición de CVG¹⁵⁹. En este estudio no existen diferencias significativas entre los dos grupos y la prevalencia de varices al inicio de la gestación es muy baja, de un 1,9%.

Dado que no se han dado diferencias significativas en las variables de comorbilidad médica entre los dos grupos, no han resultado ser variables pronósticas de un resultado obstétrico adverso. Esto puede estar justificado porque en nuestro Hospital se realiza una consulta preconcepcional en la cual se valora a las pacientes con patología médica recomendándose el embarazo en el momento más adecuado, en el que su enfermedad está bien controlada. En general, un buen control de la patología médica así como el manejo multidisciplinar de estas pacientes, se asocia con un buen resultado obstétrico.

9.3.3. HISTORIA OBSTÉTRICA.

En este estudio existen diferencias significativas entre el grupo de CVG y NO CVG en relación al número de gestaciones totales de la mujer. Hay un mayor número de embarazos en el grupo de las NO CVG, esto podría corresponder a que las mujeres que han tenido un resultado satisfactorio en una gestación anterior vuelven a buscar embarazo, una vez han demostrado la posibilidad biológica de tener un hijo sano, mientras que si presentan una CVG el riesgo o la complicación sufrida puede hacer que replanteen su planificación familiar. De hecho, el grupo de las NO CVG presenta una tasa de recién nacidos a término significativamente mayor que el de CVG y también del número de hijos vivos.

El grupo de CVG presenta una tasa de hijos nacidos pretérmino (16,7%) significativamente mayor al grupo de NO CVG (7,3%), este concuerda con la literatura existente que relaciona las CVG con el riesgo de prematuridad en dos sentidos. En una gestación que surge una CVG, en la que la placenta ya no desempeña correctamente sus funciones, en muchas ocasiones la mejor manera de velar por el bienestar materno y fetal es finalizar el embarazo y tratar a la madre y al recién nacido por separado. La decisión de cuando finalizar la gestación afecta directamente a los resultados neonatales y de forma determinante si es por indicación fetal o materna¹⁹². Ésta es una decisión que deben tomar

a diario obstetras y pediatras. Por otro lado, siguen existiendo estudios que tratan de encontrar la relación entre mecanismos moleculares implicados en una placentación defectuosa que pueda desencadenar un parto pretérmino espontáneo¹⁹³.

El número de abortos entre uno y otro grupo no presenta diferencias significativas, aun estando en el grupo de CVG incluídas las pacientes que presentan PGR. Puede parecer contradictorio que en la muestra en el grupo de NO CVG aparezca un 17,9% con 3 o más abortos frente al 16,3% del grupo de CVG. Esto se debe a que el grupo control son pacientes con estudio de trombofilia realizado, y solicitado, en algunas de ellas, por antecedente de PGR, pero cuyo último embarazo ha tenido un resultado obstétrico sin complicaciones. De acuerdo con nuestro modelo predictivo, el tratamiento con HBPM y/o AAS sea en parte responsable del buen resultado obstétrico en el embarazo actual, dado que ambas aparecen como variables pronósticas.

La historia obstétrica se tiene en cuenta en numerosos estudios para predecir e intentar garantizar el resultado de la siguiente gestación y la mejoría se relaciona con el tratamiento con HBPM y AAS en los siguientes embarazos. El estudio ALIFE 1 recoge una cohorte de mujeres durante 10 años con PGR sin otra causa aparente, con trombofilia y sin ella y trata de determinar la probabilidad de tener un hijo en la siguiente gestación. En este estudio un 69,7% de las mujeres consiguieron al menos un hijo sano y nacieron un total de 349 bebés. Concluyen que es menos probable conseguir un hijo vivo tras 3 o más pérdidas gestacionales y que es más probable conseguir un hijo vivo en las mujeres con un trombofilia conocida¹⁹⁴. Seguramente las PGR que ocurren en una mujer que presenta una trombofilia son tratadas antes con HBPM y/o AAS mejorando su pronóstico gestacional.

En la Universidad de San Paolo en el Departamento de Trombosis y Embarazo se desarrolló un estudio entre 2001 y 2013, en que se recogían pacientes con una historia obstétrica adversa y se les hacía un estudio de trombofilia. Se recogieron 527 pacientes, de las cuales un 15% presentaron una CVG en este embarazo (muerte fetal 3,8%, RCFIU 25%, PE 10%) y un 60% de las gestaciones presentaban una trombofilia. Concluyen la mejoría del pronóstico gestacional con el uso de terapia antitrombótica¹⁹⁵.

Nuestro estudio demuestra que la historia obstétrica previa es muy importante en la predicción de riesgo en futuras gestaciones, y esto coincide con otros trabajos publicados como se muestra en los párrafos anteriores.

9.3.4. HISTORIA GINECOLÓGICA.

La historia ginecológica de la paciente puede tener influencia sobre el resultado de la gestación tanto en un sentido favorable como desfavorable, ya que una intervención quirúrgica en el útero podría facilitar la implantación embrionaria, pero también puede crear una cicatriz que afecte a la superficie endometrial o que altere la vascularización uterina afectando a la placentación¹⁹⁶, así como un mioma puede actuar como tumor del parto o provocar un parto pretérmino¹⁹⁷, y la endometriosis puede afectar a la reserva folicular o a la motilidad tubárica debido a adherencias o implantes peritoneales.

En nuestra muestra el antecedente de esterilidad es el antecedente de patología ginecológica más frecuente (4,3%). La mayoría de estas pacientes han estado en tratamiento antiagregante y/o antitrombótico de forma empírica durante la gestación para mejorar el pronóstico reproductivo, en parte por su mecanismo de acción favorecedor de la vascularización placentaria y en parte por otros mecanismos fisiopatológicos, inmunológicos y endometriales que se están estudiando¹⁹⁸.

En este estudio, menos de un 10% de las mujeres presentaban antecedentes ginecológicos de interés, pero el 71% de los antecedentes de patología ginecológica los presentan el grupo de mujeres con CVG.

9.3.5. HISTORIA PERSONAL Y FAMILIAR DE TROMBOSIS.

En este estudio no se han encontrado diferencias significativas entre los antecedentes personales y familiares de trombosis de las mujeres con CVG ni sin ellas. El interés de estudiar esta variable residía en que si se demostraba una relación de las CVG con la trombofilia, lo más probable era que las mujeres que la padecieran pudieran haber presentado episodios de ETEV personales o familiares, y parecía también importante saber si estos episodios, habían aparecido en el contexto de algún factor de riesgo desencadenante o aislados.

En este sentido y debido a la falta de información relativa a ETEV, trombofilia y manejo clínico de las CVG en España, el equipo de la Dra. Santamaría ha creado el registro nacional de estas situaciones llamado: Proyecto TEAM, para realizar un estudio observacional de cohortes multicéntrico. Desde el año 2009 hasta la actualidad están participando 60 hospitales. Los criterios de inclusión son mujeres en tratamiento hormonal, mujeres con ETEV en el embarazo, CVG, isquemia placentaria, mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida o mujeres con trombofilia, que hayan estado con tromboprofilaxis o sin ella. En los resultados preliminares presentados en 2014, se han reclutado 329 pacientes de 20 centros sanitarios, de las cuales un 10% presentaron un ETEV durante el embarazo, un 14% una CVG, un 36% estaban con tromboprofilaxis durante la gestación, un 26% con tromboprofilaxis por antecedentes de CVG y un 2% en tratamiento por PGR. El estudio de trombofilia muestra que el defecto más común es la homocigosis para el factor XII 46C/T polimorfismo, el FVL y altos niveles de factor VIIIc. En general un 70% de las mujeres recibieron tromboprofilaxis con HBPM, y un 30,6% tomaban AAS sólo o en combinación con HBPM como tratamiento. Los resultados clínicos demuestran la aparición de 1 nuevo caso de ETEV y 9 CVG a pesar del tratamiento¹⁹⁹. La información que nos ofrecerá este registro permitirá investigar estos procesos biológicos y clínicos y establecer y regularizar estrategias que mejoren la práctica clínica.

9.3.6. PATOLOGÍA MÉDICA GESTACIONAL.

Las patologías médicas estudiadas están muy poco representadas en la población a estudio, las infecciones TORCH, las infecciones sistémicas y los ingresos largos han afectado cada una alrededor de a 1% de las pacientes, y junto con la DG que llega a afectar a un 5,1%, no presentan diferencias significativas entre las pacientes con CVG y sin ella.

La HTA sí que es una patología que ha resultado relevante y sí que aparecen diferencias significativas entre los dos grupos (OR: 11.42, IC95%: 3.33-39.2). Como se ha explicado, la HTA es uno de los criterios diagnósticos de PE, que también puede agravar el RCFIU, que puede ser factor causal del DPPNI y que si no se puede controlar puede desencadenar en una eclampsia o en complicaciones maternas más graves todavía como el

edema agudo de pulmón o la leucoencefalopatía reversible.

Es por esto que la estimación temprana del riesgo de pacientes con problemas hipertensivos gestacionales es muy importante para intentar garantizar un buen resultado obstétrico, aumentando los controles y aplicando medidas profilácticas como puede ser el AAS desde el primer trimestre con objeto de mejorar la placentación y reducir la prevalencia de la enfermedad^{166,200}.

Aunque el uso de AAS favorece la invasión placentaria, en el estudio de Ozhan en el grupo de mujeres hipertensas el uso de AAS no previene el desarrollo de PE, por lo tanto parece que algunos factores pueden influir en el fracaso del AAS como tratamiento preventivo, y por esto son necesarias otras medidas profilácticas como un estricto control de las cifras de tensión arterial durante el embarazo²⁰¹. En la primera parte de este estudio se demuestra que las mujeres en las que fracasó el AAS profiláctico, presentaban unas cifras tensionales en el primer trimestre en el rango de preHTA o HTA según la clasificación “Joint National Committee on Hypertension (JNC-7)” más frecuentemente que el grupo de las mujeres a las que les resultó útil. Por tanto, la medida de la tensión arterial en el primer trimestre debería ser el factor más importante para decidir iniciar un tratamiento preventivo de la PE²⁰².

Nuestro modelo predictivo, al igual que otros trabajos como el de de Vryes²⁰³, apoya el uso de AAS como tratamiento preventivo de las CVG, porque ha resultado ser una de las variables pronósticas.

9.3.7. TRATAMIENTOS EN LA GESTACIÓN.

En este estudio se han encontrado diferencias significativas en la aparición de CVG en las pacientes que no han utilizado HPBM (OR:0,16, IC95%: 0,07-0,36) y/o AAS (OR:0,32, IC95%: 0,11-0,94) y las que sí han tomado tratamiento. La HBPM parece añadir un efecto beneficioso adicional al AAS. Además se presentan los motivos, reflejados en la historia clínica, por los que las mujeres de ambos grupos han estado en tratamiento. Durante el periodo de realización de esta tesis se han ido poniendo en práctica los últimos protocolos de tromboprofilaxis hospitalaria de manera que se ha regularizado el uso de los tratamientos y no han quedado limitados a una decisión empírica en algunas ocasiones.

El uso de la AAS en la prevención de la PE ya se ha ido comentando a lo largo de este estudio. El efecto que produce es una mejora en el proceso de placentación. La disminución del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas a lo largo del primer trimestre es un signo de placentación normal, con una media de 0,58% al día, en mujeres sin tratamiento. Cuando se comienza el tratamiento con bajas dosis de AAS entre las semanas 11 y 14, estos datos mejoran. Este hallazgo puede servir como modelo para el estudio del impacto del AAS en madres con factores de riesgo específicos²⁰⁴.

La profilaxis antitrombótica ha demostrado mejorar los resultados perinatales en mujeres con antecedentes de CVG y trombofilia²⁰⁵⁻²⁰⁶ mientras que en las pacientes con FR que no han tomado tratamiento anticoagulante los resultados obstétricos son peores. Por ejemplo, en el estudio de Mutlu²⁰⁷, la ratio de RN vivos, la edad gestacional del parto y la puntuación de Apgar, fue significativamente mayor en el grupo de mujeres en tratamiento con HBPM y AAS. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en el peso de los RN, modo de parto, ni ingresos en la UCI neonatal. Las diferencias significativas en los parámetros reseñados no se encontraron en las pacientes que llevaban sólo HPBM o sólo AAS, salvo la HBPM que sólo mejoró la tasa de RN vivos frente al grupo control.

Como en esta tesis, en la revisión de D'ippolito, la HPBM ha demostrado su efectividad reduciendo la recurrencia de CVG también en pacientes sin trombofilia conocida, parece que reduce la inflamación, inhibe la activación del complemento y favorece la implantación ovular¹⁵⁴. A continuación se presentan dos tablas en las que se expone una relación de estudios de uso de HBPM en CVG en mujeres con trombofilia (Tabla 26) y en mujeres sin trombofilia (Tabla 27).

Tabla 26. Estudios de asociación de heparina y CVG en pacientes con trombofilia.

Referencia	Tratamiento	Población	Resultado
Brenner, 2000 ²⁰⁸	Enoxaparina 40mg (defecto único) vs 80-120mg (defecto combi)	50 mujeres con trombofilia y PGR	Heparina es segura y efectiva en prevención de PGR

Bar, 2001 ²⁰⁹	AAS + HBPM	65 pacientes con CVG	Tromboprofilaxis mejora parámetros hemodinámicos y resultados obstétricos en ptes. con trombofilia
Kupferminc, 2001 ²¹⁰	HBPM+AAS	33 portadoras de trombofilia con antecedente de CVG	Mejora edad gestacional a término, peso RN y tasa CVG 9,1%
Carp, 2002 ²¹¹	HBPM vs. No tratamiento	85 con trombofilia y PGR	70,2% gestaciones tratadas finalizaron con RN vivo, frente al 43,8% de las no tratadas (p>0,05)
Grandone, 2002 ²¹²	Heparina no fraccionada vs. HBPM vs. AAS	25 mujeres con FVL y/o FII y CVG	Heparina y AAS podría ser útil en la prevención de CVG
Gris, 2004 ²¹³	HBPM o AAS	Pérdidas gestacionales a partir de la 10ª sem con FVL, FII, déf PS.	La HBPM mejora más la tasa de RN vivos que el AAS sólo
Brenner, 2005 ²¹⁴	HBPM 40mg o 80mg / d	PGR y trombofilia	40mg son suficientes como tromboprofilaxis y 80mg para alto riesgo
Leduc, 2007 ²¹⁵	Dalteparina (n=43) vs. Dalteparina + AAS (n=13) vs. AAS (n=26)	CVG y trombofilia	Dalteparina + AAS reduce significativamente riesgo de PE (20%) y RCFIU (30%)
Abou-Nassar, 2007 ²¹⁶	Dalteparina vs. No tratamiento	91 con alto riesgo de CVG y trombofilia	Dalteparina no reduce la activación de la coagulación en trombofilia de AR

Tabla 27. Estudios de asociación de heparina y CVG en pacientes sin trombofilia.

Referencia	Tratamiento	Población	Resultado
Mello, 2005 ²¹⁷	Dalterapina (n=41) vs. No tratamiento (n=39)	80 mujeres con PE con deleción en gen de la enzima convertidora angiotensina	Dalteparin disminuye recurrencia PE, resultados adversos, resistencia uteroplacentaria e HTA
Ferrazzani, 2006 ²¹⁸	HBPM + AAS(n=31) vs. AAS (n=23)	54 mujeres con PE severa	HBPM+AAS mejor edad gestacional parto (p<0,05), peso RN (p<0,01) que AAS sólo y que en gestación anterior
Dolitzky, 2006 ²¹⁹	HBPM (n=54) vs. AAS (n=50)	104 mujeres con PGR	No se encuentran diferencias pero la tasa de RN vivos es > 80% en los dos grupos
Fawzy, 2008 ²²⁰	Enoxaparina (20mg) vs. Prednisona (20mg) + AAS (75mg) vs. Progesterona (20mg) vs. placebo	160 mujeres con PGR	Enoxaparina tasa emb: 81%, prednisona + AAS: 85% y placebo: 48%.
Rey, 2009 ²²¹	Dalteparina (n=55) vs. No tratamiento (n=55)	110 mujeres con CVG	CVG en tratados 5,5%, en no tratados 23,6%, con p<0,05.
Kaandorp, 2010 ²²²	AAS (80mg) + nadorparina vs. AAS (80mg) + placebo	310 mujeres con CVG	No se observan diferencias significativas entre grupos

En el campo de la reproducción asistida, los estudios efectivamente demuestran un beneficio potencial de la profilaxis antitrombótica en términos de hijos vivos, pero independientemente de la existencia de trombofilia en sangre materna, por lo que no

parece indicado el cribado generalizado de esta patología en estas pacientes²²³. El uso indiscriminado de la profilaxis antitrombótica en las PGR de causa desconocida no está suficientemente justificado por el momento con la evidencia científica disponible¹⁵⁹.

En resumen, los estudios demuestran una gran heterogenicidad acerca del papel de la HBPM en el embarazo. Parece ofrecer unos resultados prometedores pero los estudios son todavía demasiado pequeños. Se necesita urgentemente un ensayo con criterios estandarizados para incluir una población correctamente seleccionada y un grupo control²²⁴. Esta tesis apoya la opción de tratar a las pacientes “a riesgo” dado que el nomograma se ha realizado a partir de una muestra concreta con sus peculiaridades.

9.3.8. RESULTADO OBSTÉTRICO EN LA GESTACIÓN ACTUAL.

En el estudio se demuestra que el modo de finalizar las gestaciones en las que aparece una CVG es significativamente más frecuente mediante una cesárea urgente (20,3%), lo que parece lógico debido a la presencia de patología materno-fetal que puede condicionar el momento de finalizar la gestación y el modo de hacerlo.

9.3.9. ESTUDIO DE TROMBOFILIA.

Los estudios que valoran la relación entre las CVG y la trombofilia son pequeños y heterogéneos y no encuentran asociación entre ellas, puede ser por problemas metodológicos o porque realmente no la haya²²⁵. Lo que sí se ha demostrado es el potencial beneficio de la HBPM aumentando el número de recién nacidos vivos en los programas de reproducción asistida, sin ser útil el estudio de trombofilia para discriminar mujeres con un peor pronóstico gestacional²²⁶.

En esta tesis no aparecen diferencias significativas entre los grupos CVG y no CVG y ninguna trombofilia. Este resultado concuerda con la recomendación del CHEST en la que no se recomienda el cribado de trombofilia en mujeres con historia de CVG, con un grado de recomendación 2C¹⁵⁹.

9.3.10. FACTORES DE RIESGO DE CVG CONOCIDOS EN LA ACTUALIDAD.

Los FR están en continuo estudio debido al interés de la prevención temprana de las CVG en la gestación. Para el estudio se han tenido en cuenta los FR consultados en la anamnesis e historia clínica de la paciente hasta la fecha, pero las últimas revisiones de la literatura publicada presentan además otros FR para PE (Tabla 28) y para PEG y RCFIU (Tabla 29 y 30), que de cara a continuar con el desarrollo de un modelo predictivo de CVG ideal deberían ser añadidos al mismo.

La guía NICE del 2010 recomienda 75mg de AAS diarios desde la semana 12 de gestación hasta el nacimiento para la prevención de la PE a las siguientes pacientes:

Tabla 28. Factores de riesgo de PE²²⁷.

Alto riesgo de PE	Riesgo moderado de PE
Enfermedad hipertensiva en gestación anterior.	Primera gestación.
Enfermedad renal crónica.	Edad materna \geq 40 años.
Enfermedad autoinmunes (LES, SAF...).	Intervalo entre gestaciones mayor de 10 años.
Diabetes mellitus (tipos 1 y 2).	Historia familiar de PE.
HTA crónica.	Gestación múltiple.

Tabla29. FR de la historia clínica al principio del embarazo para PEG.

FR menores (3 o más)	FR mayores (1 FR)
Edad materna \geq 35 años.	Edad materna \geq 40 años.
Gestación simple por FIV.	Fumadora (\geq 11 cigarros/día).
Nuliparidad.	Antecedente de PEG en padres o hermanos.

IMC < 20.	Consumo de cocaína.
IMC entre 25 y 34,9.	Ejercicio vigoroso diario.
Fumadora (de 1 a 10 cigarros/día).	Antecedente de parto pretérmino.
Baja ingesta de fruta previa a la gestación.	Hipertensión crónica.
PE en gestación anterior.	DM con vasculopatía.
Intervalo entre gestaciones < 6 meses.	Enfermedad renal crónica.
Intervalo entre gestaciones > 60 meses.	Enfermedades autoinmunes.
	Sangrado abundante similar a una regla.
	Valores de PAPP-A < 0.4 MoM
Modificado de: The investigation and Management of the Small-for-Gestation-Age-Fetus. Green-top Guideline N° 31. RCOG. 2d Ed. February 2013. (Minor Revisions-January 2014).	

La XXXI Guía del RCOG elaborada en 2013 y con una revisión menor en 2014 (pendiente de una revisión mayor en el 2015 en vista del actual debate acerca del Doppler fetal) establece las recomendaciones según la evidencia científica para los FR de PEG y RCFIU mostrados en la Tabla 30²²⁹.

Tabla 30. FR o complicaciones intercurrentes en la gestación que obligan a estudiar un posible PEG o RCFIU.

Sangrado abundante similar a una menstruación.
Hallazgos ecográficos: Intestino hiperecogénico.
PE o hipertensión inducida por la gestación severa o moderada.
Abruptio placentae.
Hemorragia anteparto inexplicada.
Baja ganancia de peso materno.

Ingesta de cafeína > 300mg/día en el tercer trimestre.
PAPP-A < 0,04 MoM
Modificado de: The investigation and Management of the Small-for-Gestation-Age-Fetus. Green-top Guideline Nº 31. RCOG. 2d Ed. February 2013. (Minor Revisions-January 2014).

9.4. ESTUDIO MULTIVARIANTE.

Hasta la creación del modelo predictivo la dependencia de las diferentes variables se ha estudiado desde un punto de vista univariante, pero resulta necesario el análisis multivariante y la regresión logística que es la que más se aproxima a las representaciones de los procesos biológicos para la creación del modelo final.

Los modelos predictivos más extendidos son los que utilizan “scores” y grupos de riesgo. Estos modelos asignan a cada FR una puntuación basada en los OR de cada FR. Algunos modelos se hacen en base a los OR obtenidos de un análisis univariante y otros a los obtenidos de un análisis multivariante, lo cual es más preciso. El riesgo de los modelos basados en OR obtenidos de análisis exclusivamente univariante es que las variables de entrada pueden tener un impacto sobredimensionado sobre la variable salida, porque no se tiene en cuenta la relación que puede existir entre algunas variables de entrada. A partir de aquí, las distintas puntuaciones totales de los “scores” se distribuyen entre grupos de alto y bajo riesgo, o de alto, intermedio y bajo riesgo, creando una gran heterogeneidad dentro de los grupos de riesgo. Los grupos de riesgo son más sencillos de entender, pero engloban situaciones clínicas muy distintas.

La gran ventaja de este modelo multivariante, y por extensión de los modelos predictivos que utilizan nomogramas como representación y cálculo gráfico de estos modelos multivariante, es que calculan un riesgo personalizado para cada paciente, cada valor de cada variable tiene un puntuación en la escala de puntos y es la puntuación total la que nos da una probabilidad de riesgo concreta para cada situación, en definitiva para cada

paciente. A partir de aquí, entra en juego en qué valor se establece el punto de corte para considerar que la paciente está a riesgo, y si está indicado tratarle o no. Y por último, se ha ido un paso más allá, aplicando este punto de corte a una curva de utilidad clínica, que es el apartado más importante para conseguir conciliar la asistencia clínica con la gestión sanitaria.

9.5. MODELO PREDICTIVO.

9.5.1. CREACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO.

En este modelo han resultado significativas las variables: hijos vivos, hijos nacidos pretérmino, HTA, uso de HBPM, de AAS e IMC. Con estas variables se ha creado un modelo sencillo y reproducible en la consulta obstétrica del primer trimestre, para calcular el riesgo de CVG en una población de riesgo. El añadir otras variables con menos peso no incrementaría la validez del modelo y también complicaría su aplicabilidad clínica.

En la lectura del nomograma (Ilustración 4) del modelo predictivo se observa el comportamiento de las distintas variables sobre la escala de riesgo:

- La variable número de hijos vivos se comporta de tal manera que supone un riesgo mucho mayor de CVG no tener ningún hijo vivo (100 puntos), que tener 1 (13 puntos), y que tener dos o más que no puntúa en la escala de riesgo (0 puntos). El tener ya algún hijo vivo supone una cierta garantía de éxito obstétrico.
- La variable hijos pretérmino se comporta de manera que tener 1 ó más pretérmino supone 38 puntos en la escala de riesgo, mientras que no tenerlos no suma ningún punto.
- Presentar HTA durante el embarazo añade 64 puntos en la escala de riesgo de presentar una CVG.

- Usar heparina o tomar AAS no puntúa en la escala de riesgo, mientras que no administrar heparina supone 49 puntos en la escala de riesgo y no tomar AAS 30 puntos.

Algunas pacientes ya estaban en tratamiento para prevenir las CVG al entrar al estudio, por lo que a la hora de estimar la probabilidad de padecer una CVG se han tenido que mezclar las características clínicas de las pacientes y el tratamiento aplicado. Para mejorar la calidad del modelo hubiera sido deseable dejar a estas pacientes sin tratamiento pero en medicina esto es éticamente inadmisibile.

- Ser fumadora aumenta el riesgo de CVG en la escala 56 puntos.
- La variable IMC se presenta como continua pero no lineal, el riesgo de los diferentes valores no varía de la misma manera. Las puntuaciones más altas en la escala las aportan como se ha dicho los valores de bajo peso (IMC de 16=77 puntos), mientras que presentar un peso normal entre 18 y 25 suponen entre 17 y 63 puntos de riesgo, y un IMC entre 30 y 50 sólo supone una diferencia entre 0 y 7 puntos en la escala de riesgo.

Puede resultar paradójico que aparezca un mayor riesgo de CVG en las mujeres con un IMC bajo que en las obesas. El IMC pregestacional y la ganancia de peso a lo largo del embarazo determinan el peso del recién nacido, su longitud y la adiposidad fetal²³⁰. El peso al nacer y la adiposidad son importantes porque tienen un impacto en la morbilidad neonatal y también influyen en la salud a largo plazo. Un bajo o alto peso al nacer puede afectar el riesgo del niño de desarrollar diabetes, HTA y enfermedades cardiovasculares en el futuro²³¹. Un IMC elevado se asocia con mayor riesgo de fetos macrosómicos y con una mayor tasa de cesárea, HTA y DG²³². Pero un IMC bajo al principio del embarazo se asocia fuertemente con fetos con RCFIU y PEG²³³ y con recién nacidos pretérmino²³⁴.

En la bibliografía más actual se da más importancia, en relación a los resultados perinatales y la aparición de complicaciones gestacionales, a la ganancia ponderal en el embarazo que al IMC al inicio de este. Sin embargo, éste es importante para las

recomendaciones que se deben ofrecer a las mujeres en la primera consulta gestacional²³⁵.

El aumento de peso en la madre durante el embarazo se debe fundamentalmente a agua y grasa. Como media el aumento de peso en la gestación se distribuye como se presenta en la Tabla 31. En ausencia de patología que provoque grandes edemas, como una PE, el aumento excesivo de peso es principalmente en forma de grasa²³⁶.

Además, la ganancia importante de peso durante el embarazo tiene obviamente impacto sobre la madre, ya que aumenta el riesgo de obesidad y la distribución de grasas tras el primer hijo provoca un aumento de IMC persistente que varía según la etnia²³⁷.

Tabla 31. Distribución del aumento de peso en la gestación.

Elemento	Peso total a lo largo de la gestación
Feto	3,2 - 3,6 Kg
Grasas	2,7 - 3,6 Kg
Aumento volumen sanguíneo	1,4 - 1,8 Kg
Aumento volumen de otros fluidos	0,9 - 1,4 Kg
Líquido amniótico	0,9 Kg
Aumento mamario	0,45 - 1,4 Kg
Hipertrofia uterina	0,9 Kg
Placenta	0,7 Kg

En definitiva, se ha intentado categorizar el IMC de un modo que fuera más inteligible desde el punto de vista clínico, pero más del 50% de los casos eran “Normopeso” y los valores extremos de mayor riesgo potencial tanto “Bajo Peso” como “Obesidad Mórbida” apenas tenían representatividad en la muestra como para mostrar su efecto. Es por ello que decidimos trabajar la variable en su forma numérica para intentar maximizar su capacidad predictiva, pero conscientes de su no linealidad la variable fue modelizada en

este caso con splines cúbicos, mostrando cómo los valores bajos de IMC presentan un riesgo constante y creciente de CVG, mientras que en los valores extremadamente altos, bien por su baja prevalencia en nuestra muestra (el 75% de los IMC estaban por debajo de 27,1 y apenas 3 casos, un 0,8%, tenían obesidad mórbida) o por quizás su mayor propensión a la valoración de riesgo de CVG y eventual tratamiento, no han mostrado gran asociación a la aparición de CVG.

Reflexionando sobre otros motivos por los que un IMC bajo dota de más riesgo de CVG a la gestación, las mujeres de este estudio con un IMC mayor, también presentan una edad mayor, por lo que podrían estar más concienciadas con los cuidados prenatales, asimismo las mujeres fumadoras generalmente presentan un IMC menor, lo que también influye en la aparición de CVG.

Éstas han sido las variables que por su significación respecto a las CVG han entrado en el modelo predictivo. Todas las demás variables estudiadas se han tenido en cuenta pero no tenían suficiente relevancia, y por tanto no han entrado en el modelo predictivo presentado.

Ninguno de los defectos de trombofilia ni analizados por separados ni de forma conjunta en un variable trombofilia SI/NO han tenido una OR con un p-valor $< 0,1$, por lo que no han entrado en el modelo predictivo y quedan descartados como influyentes de forma significativa en la aparición de CVG en la población a estudio. Así pues, en base a estos resultados, no estaría indicado el cribado de trombofilia en la población que presenta una CVG¹⁵⁹.

Por otro lado, también se están intentando realizar modelos predictivos de ETEV en el embarazo, uno de ellos es el SCOPE (Screening for Pregnancy Endpoints) en base a los “trombogramas” que miden la modificación de parámetros sanguíneos en presencia o ausencia de trombomodulina y otros posibles marcadores de trombosis como el dímero-D o la Selectina P en primíparas en el primer trimestre de gestación, pero por ahora no parecen ofrecer resultados útiles²³⁸.

En una posible mejora del modelo predictivo, podría incorporarse como variable la ganancia ponderal a lo largo del embarazo, para saber cómo influye en la aparición de CVG, sin embargo, no podría utilizarse en la primera consulta gestacional salvo que se usara la ganancia de una gestación anterior si la hubiera habido. Otra variable que podría ser importante tener en cuenta y habría que probar en una futura mejora, sería el antecedente de CVG en la paciente, ya que si existe cierta predisposición en la mujer a padecerlas, relacionada con algún factor distinto a la trombofilia, podría abrir una puerta a una nueva investigación y a un nuevo cribado que influyera en la mejora de los resultados perinatales.

Como se ha explicado anteriormente otros modelos predictivos disponibles de CVG, tienen en cuenta algunas variables que aquí no se han recogido como la PAPP-a o el índice de pulsatilidad Doppler de las arterias uterinas¹⁶⁶. Sin embargo, en estos modelos sólo se trata de calcular el riesgo de una CVG determinada y no de padecer una complicación asociada a una patología vascular placentaria. En estos modelos, cada patología requiere unas variables diferentes, algunas de ellas marcadores bioquímicos muy específicos que no se determinan en todos los hospitales y que limitan su aplicabilidad clínica. Continúan las investigaciones de la influencia de diferentes marcadores bioquímicos sobre la aparición de CVG, como por ejemplo la hormona antimulleriana para la PE, sin encontrarse todavía resultados importantes²³⁹.

La metodología seguida en este estudio es muy rigurosa, por lo que establece una línea clara de trabajo que se debería ampliar a todas las embarazadas para analizar la utilidad del modelo en la población general. Al haberse demostrado que el estudio de trombofilia no tiene utilidad en este modelo, resultará en comparación mucho más barato, y sería suficiente con una revisión de historias clínicas donde quede reflejada únicamente la información necesaria para aplicar el nomograma.

La validez del modelo creado en este estudio se ha analizado mediante la curva de calibración y el área bajo la curva ROC. El modelo funciona muy bien, las probabilidades de CVG predichas y la ocurrencia real presentan una alta concordancia, y la curva ROC presenta una alta capacidad de discriminación (Ilustración 6). Esto puede deberse a que la población sobre la que se ha creado el modelo es un grupo de riesgo y en un futuro estudio habría que probar cómo funciona con la población general así como realizar validaciones externas en

poblaciones similares. Sin embargo, la premisa inicial de la que se partía para crear el grupo control, tener un estudio de trombofilia realizado, que lo hacía ser un grupo de pacientes a riesgo, ha quedado minusvalorada a lo largo de este estudio porque parece que la trombofilia como tal no tiene influencia sobre el desarrollo de una CVG, por lo que quizás el modelo funcione igualmente bien en la población general.

La última parte del diseño del modelo ha consistido en establecer su utilidad clínica. Para ello se ha escogido un punto de corte en las gráficas de densidad (Ilustración 7) a partir del cual tratar a las pacientes para prevenir la aparición de una CVG en el embarazo. La selección de los puntos de corte son conservadoras y aquí es donde aparece el criterio clínico. En investigación operativa hay una disciplina que es la teoría de la decisión, hay que decidir qué riesgo se asume y con ese riesgo tomar la mejor decisión. Pero al final existe un abanico de decisiones donde el obstetra y la paciente asumen los riesgos y deciden conjuntamente lo mejor.

A la vista de las funciones de densidad con un pico de probabilidad para no CVG del 30% y otro pico de probabilidad para CVG alrededor del 90%, el valle aparece alrededor del 58% y por tanto el modelo matemático permite intuir, a priori, que el punto de corte más apropiado es el lugar donde se cruzan las curvas, parece adecuado establecer en el 60% el punto de corte entre tratar y no tratar.

A pesar de la seguridad descrita para el tratamiento con HBPM y AAS en el embarazo¹⁵², este tratamiento tiene unas implicaciones de cara al parto y la anestesia epidural importantes, pues a veces no está claro hasta cuando mantener el tratamiento por la imprevisibilidad de algunos partos y por el riesgo que supone suspenderlo prematuramente. Y de la misma manera, en la situación socioeconómica actual es importante ajustar al máximo el gasto sanitario para que el sistema pueda ser eficiente, por lo que sobretratar a muchas pacientes tampoco es interesante desde el punto de vista de la gestión sanitaria. Para encontrar un equilibrio adecuado entre estas dos vertientes, y conocer exactamente cuántas pacientes con CVG se quedarían sin tratar y cuántos tratamientos se ahorrarían con el punto de corte elegido en el modelo, se ha creado la curva

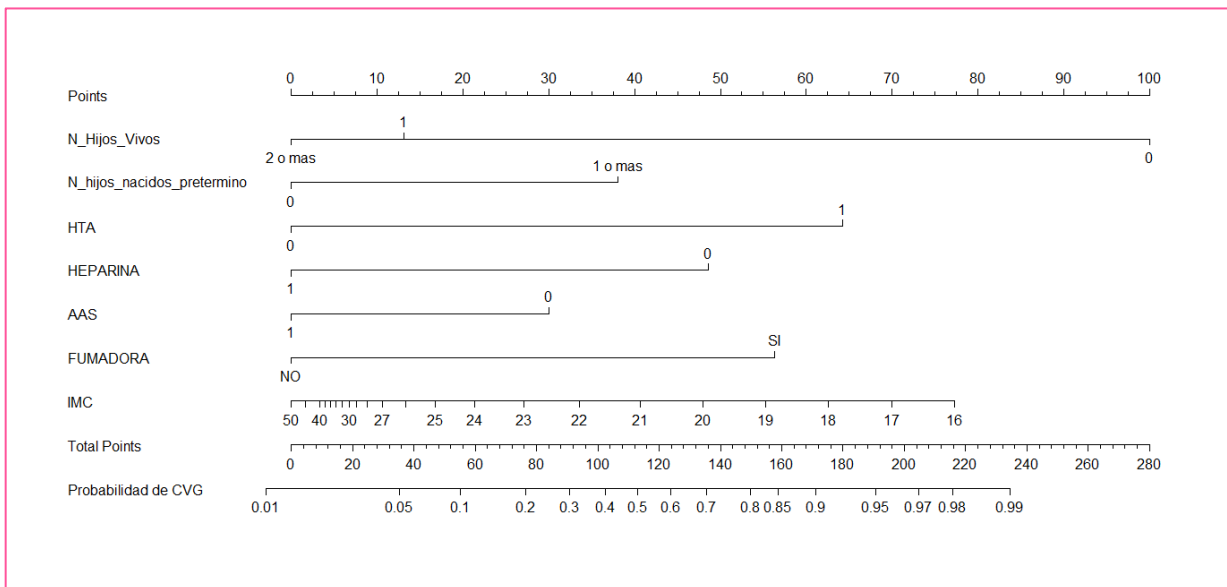
de utilidad clínica (Ilustración 8). En ella se observa que con el punto de corte del 60%, se ahorrarían más de la mitad de los tratamientos, un 55%, frente a un riesgo de dejar sin tratar a 1 de cada 3 pacientes con CVG. Este riesgo parece asumible, ya que este modelo está diseñado para aplicarse en la primera consulta del embarazo, y un buen seguimiento de las pacientes a lo largo de la gestación nos permitiría detectar la posible aparición de una CVG más adelante y actuar en consecuencia.

A continuación se presenta un ejemplo de aplicabilidad clínica del modelo predictivo.

9.5.2. EJEMPLOS DE APLICACIÓN DEL MODELO.

Se presentan dos ejemplos de empleo de uso del nomograma (Ilustración 9 e ilustración 10) que podrían corresponder con la práctica clínica habitual aunque no generalizada en el momento actual por ausencia de validaciones externas de este modelo en pacientes de idéntico patrón de riesgo o bien gestantes en general.

Ilustración 4. NOMOGRAMA.



El punto de corte se ha establecido en el 60% (Probabilidad CVG = 0,6 que corresponde a 124 Puntos totales). Por lo tanto como se ha presentado la aplicación clínica sería:

- Sobre un punto de corte en el nomograma de 124 puntos.
- NO tratamiento AAS ni HBPM, supondría: 30 + 49 = 79 puntos.

- La suma del resto de variables predictoras hasta alcanzar los 124 puntos sería: 45 puntos.

Teniendo esto en cuenta, la decisión de tratar o no tratar podría analizarse del siguiente modo:

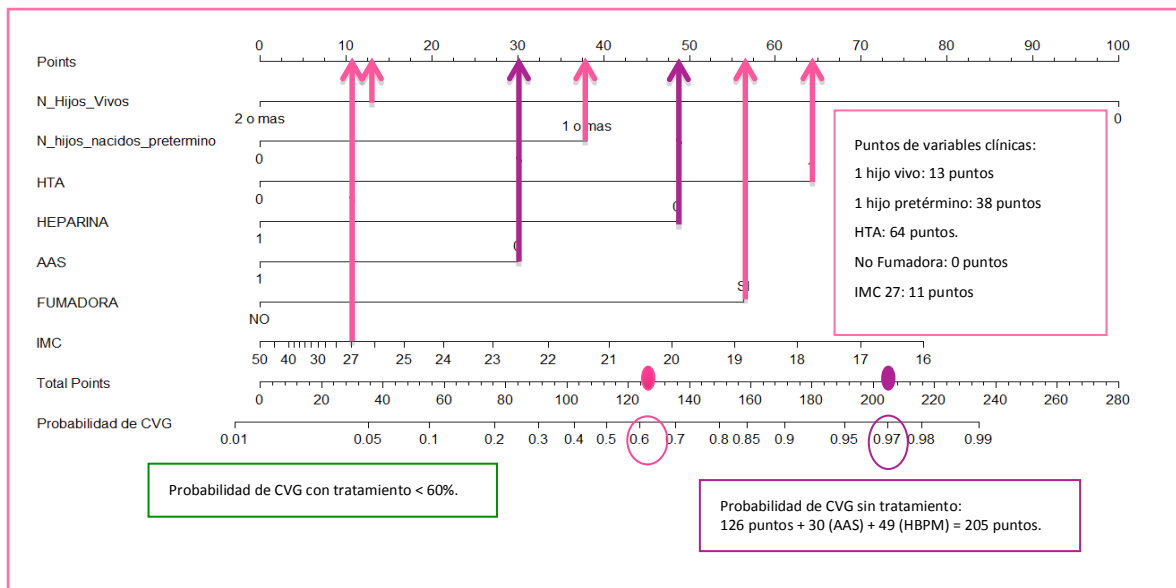
- Las pacientes con 45 puntos o menos en sus variables clínicas, no requerirían tratamiento pues aun cuando no fueran tratadas con ASS/HBPM lo que les supone per se 79 puntos, al no llegar de base a los 45 puntos, no llegarían a superar con esos 79 puntos de no tratamiento, los 124 puntos del corte.
- Las pacientes con más de 124 puntos en sus variables clínicas, sería aconsejable tratarlas pues ya superan el corte crítico.
- Las pacientes entre 45 y 124 puntos, tendrían que consensuar la actitud a tomar con su obstetra, para obtener el efecto beneficioso de tratarse con AAS/HBPM y con ello evitar superar el dintel de los 124 puntos críticos.

En el grupo de pacientes en el que las 5 variables clínicas nos obligan a arriesgar entre tratar y no tratar, se podría proponer un seguimiento más exhaustivo en consulta y en función de la evolución del embarazo decidir si se termina poniendo tratamiento o no. Aunque lo ideal sería poder decidir si iniciar o no el tratamiento antes de las 16-24 semanas de gestación, es decir, antes de que se considere finalizada la placentación.

9.5.2.1. EJEMPLO 1. ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA Y RETRASO DE CRECIMIENTO.

Paciente de 34 años que en la gestación anterior presentó una PE grave con un RCFIU por la que se realizó una cesárea urgente a las 33 semanas. Tras el episodio la paciente se mantiene hipertensa y se ha quedado embarazada nuevamente. No fuma y su IMC es de 27.

Ilustración 9. Ejemplo de uso de nomograma 1.



La interpretación clínica de este ejemplo sería:

- El punto de corte del 60% corresponde a 124 puntos.
- No tratar AAS/HBPM : 30+49= 79 puntos.
- Puntuación de las variables clínicas: 45 puntos.
- Su riesgo neto son 126 puntos.
- Su riesgo total sin llevar tratamiento son 205 puntos.

Las pacientes con 45 puntos o menos, no requerirían tratamiento.

Las pacientes con más de 124 puntos, se beneficiarían del tratamiento.

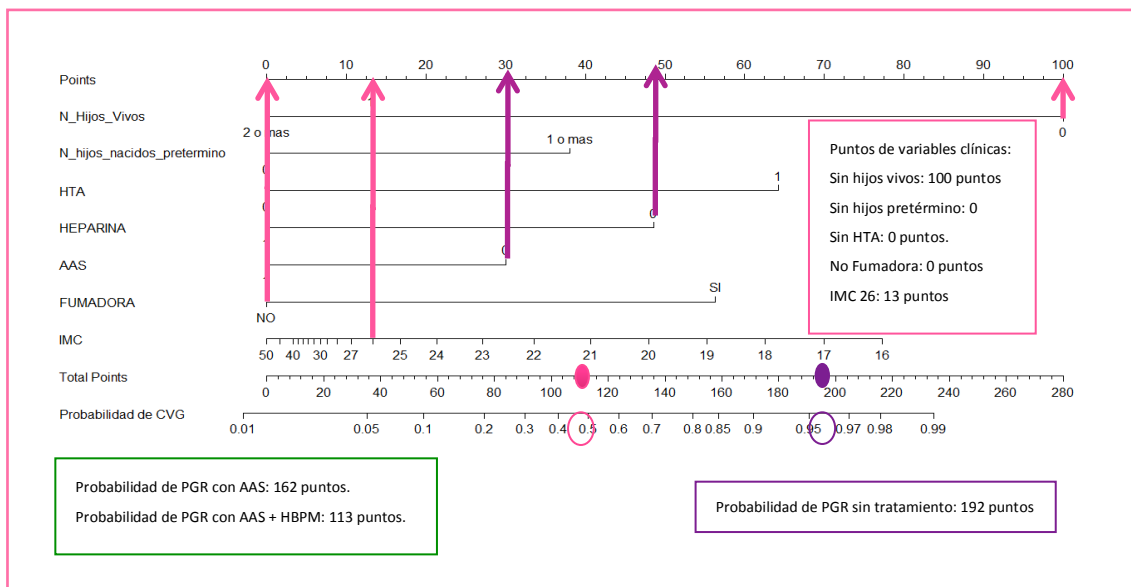
Las pacientes entre 45 y 124 puntos, tendrían que consensuar la actitud a tomar con su obstetra.

Teniendo en cuenta esto, a la paciente del ejemplo le pondríamos tratamiento con AAS. El resultado de nuestro modelo predictivo coincide con las recomendaciones de las guías actuales¹⁵⁸, pues se trata de una mujer que presenta factores de riesgo y sufrió una PE precoz grave en la gestación anterior.

9.5.2.2. EJEMPLO 2. PGR.

Paciente de 37 años con dos PGR, sin hijos vivos, que acude a la consulta embarazada en tratamiento con AAS por sus antecedentes. No es hipertensa, no fuma y su IMC es de 26.

Ilustración 10. Ejemplo de uso de nomograma 2.



La interpretación clínica de este ejemplo sería:

- El punto de corte del 60% corresponde a 124 puntos.
- No tratar AAS/HBPM : 30+49= 79 puntos.
- Puntuación de las variables clínicas: 45 puntos.
- Su riesgo neto son 113 puntos.
- Su riesgo total sin llevar tratamiento son 192 puntos.

Las pacientes con 45 puntos o menos, no requerirían tratamiento.

Las pacientes con más de 124 puntos, se beneficiarían del tratamiento.

Las pacientes entre 45 y 124 puntos, tendrían que consensuar la actitud a tomar con su obstetra.

Teniendo en cuenta esto, a la paciente del ejemplo le pondríamos tratamiento también con HBPM, coincidiendo con la literatura existente que encuentra beneficio en tratar las PGR con HBPM para conseguir un hijo vivo¹⁵⁴.

9.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

A lo largo del desarrollo de la tesis han ido apareciendo algunas limitaciones principalmente económicas y metodológicas que han hecho que su aplicación no sea generalizable a todas las gestantes si no sólo a las que hubieran podido participar en el estudio: que son pacientes con alto riesgo de CVG por haberla presentado en una gestación anterior, en la actual, o por tener factores de riesgo de ETEV

La población del estudio ha quedado limitada a las pacientes que tuvieran indicación para realizar un estudio de trombofilia, porque es una prueba costosa y no es extensible a toda la población de embarazadas sin una financiación externa destinada a la investigación. Pero a la vista de los hallazgos del estudio, podrá prescindirse completamente de esta condición en un estudio futuro, lo que abaratará notablemente los costes.

Afortunadamente las PGR, los PEG y los RCFIU, la PE, los DPPNI y las muertes fetales son patologías poco prevalentes, por lo que la pequeña muestra de cada CVG por separado ha obligado a agruparlas, es por esto que la variable resultado es algo heterogénea, sin embargo era necesario para poder crear el modelo.

Algunas pacientes ya estaban en tratamiento profiláctico con AAS y/o HBPM, por lo que en el cálculo de riesgo de padecer una CVG se han tenido que mezclar variables clínicas y tratamiento aplicado. Lo ideal desde el punto de vista metodológico hubiera sido que ninguna paciente llevara tratamiento, pero es éticamente inadmisibile.

Sin embargo, la ambición de los objetivos iniciales y lo novedoso del modelo creado abre la posibilidad a reproducir el modelo con una población de características más generalizables, teniendo en consideración nuevos factores de riesgo y con muy bajo coste.

9.7. CONSIDERACIONES FINALES.

El objetivo de este estudio se ha visto ampliamente justificado ante los resultados obtenidos, se ha realizado un minucioso trabajo de campo, se han analizado los datos con metodología estadística multivariante y se ha elaborado un novedoso modelo predictivo, con algunas limitaciones que deben ser contempladas. El futuro de este modelo predictivo de CVG pasa por ponerlo a prueba en la práctica clínica habitual, aplicarlo en la población general para obtener una validación externa, en el mismo hospital o incluso mejor en otro, que confirmen tanto el modelo como el punto de corte, comprobar si verdaderamente se reducen las CVG en las gestantes, analizar qué tratamiento es más coste-efectivo entre HBPM, AAS o una combinación de ambos y también si aparecen complicaciones derivadas del tratamiento.

Los nomogramas son muy novedosos en el ámbito de la Obstetricia y la Ginecología, pero no por ello menos utilizables como se ha podido comprobar. Sería deseable un entorno menos restrictivo en cuanto a la población de estudio para que se pudiera lograr una mayor generalización del modelo. Así manteniendo una buena detección de los eventos se podría obtener un mayor beneficio del ahorro de tratamientos al ofrecer predicciones individualizadas paciente a paciente, frente al encasillamiento en grupos de riesgo de por sí más heterogéneos.

La aplicabilidad clínica de los nomogramas se facilita actualmente, más todavía, con la creación de una aplicación para móvil, tablet u ordenador, de forma que su uso resulte intuitivo, cómodo y atractivo.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES.

1. Es posible ofrecer un riesgo individualizado de sufrir una Complicación Vascular Gestacional a una gestante en su primera consulta de control prenatal.
2. Mediante un modelo predictivo multivariante se puede calcular su riesgo individualizado de presentar una complicación vascular gestacional y con ello ofrecerle el potencial beneficio del tratamiento con Ácido Acetilsalicílico o Heparina de Bajo Peso Molecular.
3. Las variables identificadas como asociadas a la predicción de Complicaciones Vasculares Gestacionales son: número de hijos nacidos vivos, número de hijos nacidos pretérmino, HTA en el embarazo, uso de HBPM y de AAS, tabaquismo e IMC. Estas son las variables que se tiene en cuenta, y de modo conjunto, las correlaciones entre las variables y sus posibles interacciones, para la construcción del nomograma.
4. La presencia de trombofilia no ha mostrado asociación con padecer una complicación vascular gestacional por lo que el estudio de trombofilia es menos importante que la información de las variables clínicas a la hora de prevenir la aparición de una Complicación Vascular Gestacional. Por esto podría no estar recomendado solicitar un estudio de trombofilia en las pacientes con antecedente de Complicación Vascular Gestacional y menos aún en todas las embarazadas en general.
5. Las variables: número de hijos nacidos vivos, número de hijos nacidos pretérmino, HTA en el embarazo, uso de HBPM y de AAS, tabaquismo e IMC, se han integrado en un nomograma predictivo del riesgo de Complicación Vascular Gestacional en cada paciente, bien calibrado y con alta capacidad de discriminación.
6. Mediante funciones de densidad de probabilidad y curvas de utilidad clínica se ha seleccionado un punto de corte del 60% de riesgo de padecer una Complicación Vascular Gestacional, como el ideal para distinguir entre pacientes de Alto y Bajo riesgo de Complicación Vascular Gestacional, con el que aconsejar o no el tratamiento con Ácido Acetil-Salicílico y/o Heparina de Bajo Peso Molecular.

7. Los elevados valores de validez interna obtenidos en nuestro estudio deben ser validados externamente en otras series de similares características, y más aún en la población gestante en general, antes de ser generalizados en la práctica clínica habitual.

ANEXOS

11. ANEXOS:

11.1. ANEXO 1: ACEPTACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO (CEICA) DEL ESTUDIO.



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI12/0043
4 de abril de 2012

/CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 04/04/2012, Acta N° CP07/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Complicaciones vasculares gestacionales y trombofilias.

Versión Protocolo: 03/04/2012

Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado

V 1 de marzo/2012

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:

Olivia Laffala Bernad , Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Lo que firmo en Zaragoza, a 4 de abril de 2012

Fdo:



Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 4 de abril de 2012, correspondiente al Acta nº **CP07/2012**, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

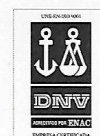
4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Mónica Torrijos Tejada; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 4 de abril de 2012


Firmado: María González Hinjos



11.2. ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES Y TROMBOFILIAS.

Las trombofilias son trastornos de la hemostasia (coagulación) que predisponen a una persona a padecer un episodio de trombosis u otras complicaciones vasculares.

El interés de las trombofilias en obstetricia reside por un lado en el riesgo incrementado de trombosis venosa materna durante el embarazo y puerperio, y por otro lado en el incremento de riesgo fetal, en cuanto a un posible papel de la trombosis placentaria en la aparición de ciertas complicaciones del embarazo relacionadas con la placenta, como el aborto de repetición, la muerte fetal intraútero, la preeclampsia, el abrupcio placentae (desprendimiento placentario) y el retraso de crecimiento intrauterino.

La trombofilia surge como una nueva causa de complicaciones gestacionales que podría beneficiarse de estrategias preventivas y por este motivo, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología recomienda realizar el estudio de trombofilia a las mujeres con estos antecedentes obstétricos.

Estudio de trombofilia:

Por lo anteriormente expuesto, le recomendamos realizarse un estudio de trombofilia, que consiste en la extracción de un análisis de sangre 3 meses después del final de la gestación.

Tendrá que presentarse en el Edificio de Consultas Externas, en la planta 0, entre las 8 y las 10h de la mañana, en un día laborable, la semana del:

Aproximadamente un mes después, recibirá en su domicilio los resultados y las recomendaciones clínicas pertinentes, de cara a un futuro embarazo y al uso de terapias hormonales como pueden ser los anticonceptivos o la terapia sustitutiva en la menopausia.

Para cualquier duda, puede llamar al **634544048**, donde le atenderemos o puede dejar un mensaje de voz y nos pondremos en contacto con Vd. en la mayor brevedad posible.

La participación es voluntaria, y existe la posibilidad de abandonar el estudio sin que esto tenga ninguna repercusión sobre su atención sanitaria.

El riesgo que usted corre al participar en el estudio es mínimo, sólo el derivado de la posible lesión de tejidos en la extracción de sangre, por lo que en este estudio no se ha contratado ningún seguro.

Los datos obtenidos serán confidenciales. El acceso a los datos clínicos y personales del paciente (Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal Ley 41/02 de Autonomía del Paciente) sólo es posible con su consentimiento expreso y revocable. Usted da su consentimiento para que personas distintas a su médico accedan a sus datos y sea consciente de que dicho consentimiento es revocable.

Versión 1. Fecha: 29.2.2012.

11.3. ANEXO 3: ENCUESTA DE RECOGIDA DE DATOS DE "CASOS".

DATOS PERSONALES:

TELÉFONO _____ FECHA INCLUSIÓN ____/____/____

TALLA _____ PESO _____ GRUPO ____ RH ____ ETNIA _____

ANTECEDENTES PERSONALES:

CARDIOPATÍA ANEMIA LUPUS CÁNCER SD.NEFROTICO

DROGAS ADVP ALCOHOL CIGARRILOS _____

MIOMAS CIRUGÍA PREVIA ENDOMETRIOSIS OTROS ESTERILIDAD DIABETES

ANTECEDENTES GESTACIONALES: PARIDAD _____

1º _____, EG: _____, PESO _____ g.

2º _____, EG: _____, PESO _____ g.

3º _____, EG: _____, PESO _____ g.

4º _____, EG: _____, PESO _____ g.

5º _____, EG: _____, PESO _____ g.

ANTECEDENTES TROMBÓTICOS:

FAMILIARES: TROMBOSIS EMBOLIA EDAD _____

ENCAMAMIENTO ACO PUEPERIO IMC>30 IMC>40 CIRUGÍA IDIOPÁTICO OTROS

PERSONALES: TROMBOSIS EMBOLIA EDAD _____

ENCAMAMIENTO ACO PUEPERIO IMC>30 IMC>40 CIRUGÍA IDIOPÁTICO OTROS

GESTACIÓN ACTUAL:

ESPONTÁNEO IA FIV

TORCH DIABETES HTA

HEPARINA TIPO _____ DOSIS _____ SEM _____

AAS TIPO _____ DOSIS _____ SEM _____

INFECCIÓN INMOVILIDAD VARICES CIRUGÍA

CVG: CIR 1-2 CIR 3-4 CIR 5 PEG PREECLAMPSIA

ABRUPTIO MUERTE FETAL SEM _____

FINAL: PARTO CESAREA URG CESAREA PROGR ABORTO

EG _____ PESO _____ g. P _____

11.4. ANEXO 4: CARTA DE TROMBOFILIA.

Zaragoza, a de 2012.

Estimada Dña. :

Desde el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario queríamos, en primer lugar, agradecer su participación en el estudio:

“Complicaciones vasculares gestacional y Trombofilias maternas”.

Los resultados de sus análisis ya han sido evaluados y es **portadora de una Trombofilia**.

Para recibir información y recomendaciones en relación a un futuro embarazo, a la profilaxis antitrombótica y a la toma de compuestos hormonales, bien anticonceptivos o como terapia sustitutiva en la menopausia, le recomendamos que se cite con esta carta en la Consulta de Obstetricia y Enfermedades Hematológicas y Autoinmunes, Dra. Ana Cristina Lou Mercado, en el Centro de Especialidades Inocencio Jiménez.

Para cualquier duda o consulta puede contactar con nosotros en el teléfono 634544048.

Reciba un Cordial Saludo.

Fdo. Dra. Olivia Lafalla Bernad.

11.5. ANEXO 5: CARTA DE NORMALIDAD.

Estimada Dña. :

Desde el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario queríamos, en primer lugar, agradecer su participación en el estudio:

“ Complicaciones vasculares gestacional y Trombofilias maternas”.

Los resultados de sus análisis ya han sido evaluados y nos complace informarle que son **compatibles con la normalidad.**

Usted presenta una mutación en una enzima que participa en el metabolismo y absorción de los folatos. Si precisa tomar ácido fólico es preferible que tome un compuesto tipo Metafolín para aumentar la absorción del mismo.

Para cualquier duda o consulta puede contactar con nosotros en el teléfono 634544048 o citarse en la Consulta de Obstetricia y Enfermedades Hematológicas y Autoinmunes, Dra. Ana Cristina Lou Mercadé, del Centro de Especialidades Inocencio Jiménez.

Reciba un Cordial Saludo.

Fdo. Dra. Olivia Lafalla Bernad.

BIBLIOGRAFÍA

12. BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Medina Aveledo G. Formación de la placenta.
- ² Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: what should we tell our patients? *Thrombi Res.* 2013 Jan; 131 Suppl 1:S25-7.
- ³ Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.
- ⁴ Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013 Sep;34(9):805-9.
- ⁵ Hakim J, Senterman MK, Hakim AM. Preeclampsia is a biomarker for vascular disease in both mother and child: the need for a medical alert system. *Int J Pediatr.* 2013;2013:953150.
- ⁶ Salafia CM, Pezzullo JC, López-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1097-105.
- ⁷ Kovo M, Schreiber L, Bar J. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. *Thromb Res.* 2013 Jan;131 Suppl 1:S18-21.
- ⁸ Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, Mackman N, Weiler H. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med.* 2003 Mar;9(3):331-7.
- ⁹ Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):8-15.
- ¹⁰ Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. *Thromb Res.* 2011 Feb;127 Suppl 3:S76-80.
- ¹¹ Aborto de repetición. Documentos de consenso. S.E.G.O., 1996.
- ¹² Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;89:1603.
- ¹³ Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol.* 2011 Dec;118(6):1402-8.
- ¹⁴ Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988;28:1555.
- ¹⁵ Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821.
- ¹⁶ Cook CL, Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:357.

- ¹⁷ Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001;11:57.
- ¹⁸ Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1234-43..
- ¹⁹ Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387.
- ²⁰ Anderson FWJ, Johnson TRB. Maternal mortality at Y2K. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology* 2002;20:1.
- ²¹ Heuser C, Dalton J, Mcpherson C, et al. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:343.
- ²² Muñoz M, Arigita M, Bennasar M, Soler A, Sanchez A, Borrell A. Chromosomal anomaly spectrum in early pregnancy loss in relation to presence or absence of an embryonic pole. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2564-8.
- ²³ Acién P, Acién M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004;19:2377.
- ²⁴ Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1.
- ²⁵ Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:10.
- ²⁶ Goldstein P, Berrier J, Rosen S, et al. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:265.
- ²⁷ Patel B, Elguero S, Thakore S et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015 Mar-Apr;21(2):155-73.
- ²⁸ Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617.
- ²⁹ Stagnaro-Green A, Glinoyer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167.
- ³⁰ Stazi AV, Montovani A. Celiac disease. Risk factors for women in reproductive age. *Minerva Ginecol* 2000;52:189.
- ³¹ Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:17.
- ³² Management of recurrent pregnancy loss. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Number 24, February 2001. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:179.

- ³³ Laude I, Rongières-Bertrand C, Boyer-Neumann C, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost* 2001;85:18.
- ³⁴ Carrera JM, Mallafré J, Serra B. *Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Dexeus*. 4ª ed. Barcelona: Masson SA, 2006:181.
- ³⁵ Hernández M. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Barcelona: Doyma;2000.p.63-81.
- ³⁶ Ballabriga A, Carrascosa A. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. 2ªed. Madrid: ergón;2006;27:257-78.
- ³⁷ García-Dihinx J, Carceller R. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. *An Esp Pediatr* 2002;57:582-94.
- ³⁸ Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003;362(9390):1106-11.
- ³⁹ Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(2):180-6.
- ⁴⁰ Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998;95:115-128.
- ⁴¹ Sacks D. Determinants of fetal growth. *Curr Diabetes Rep* 2004;4:281-287.
- ⁴² Woods KA, Camacho-Hubner C, Barter D, et al. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:39-45.
- ⁴³ Sibley CP, Coan PM, Ferguson-Smith AC, et al. Placental-specific insulin-like growth factor 2 regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8204-8208.
- ⁴⁴ Oktem O, Dedeoglu N, Oymak Y, et al. Maternal serum, amniotic fluid and cord leptin levels at term: their correlations with fetal weight. *J Perinat Med* 2004;32:266-271.
- ⁴⁵ Chellakooty M, Skibsted L, Skouby SO, et al. Longitudinal study of serum placental GH in 455 normal pregnancies: correlation to gestational age, fetal gender, and weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2734-2739.
- ⁴⁶ Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine Growth Retardation (IUGR): Epidemiology and Etiology. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:332-6.
- ⁴⁷ Thame M, Osmond C, Bennett F, et al. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:894-900.
- ⁴⁸ Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(5):419-22.
- ⁴⁹ Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J RI* 2004;51:257-268.

- ⁵⁰ Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Anti-platelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575):1791-8.
- ⁵¹ Figueras F, Gardosi J. Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn Ther* 2009;25:297-303.
- ⁵² Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(3):168-74.
- ⁵³ Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Montquin JM. 2001. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 20:IX-XIV.
- ⁵⁴ WHO. Risking death to give live. Geneva: World Health Organization, 2005.
- ⁵⁵ Tang LC, Kwok AC, Wong Ay, Lee Yy, Sun Ko AP. Critical care in obstetrical patients: an eight year review. *Chin Med J (Engl)* 1997;110:936-41.
- ⁵⁶ Gardosi J, Kady Sm, Mcgeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005.
- ⁵⁷ Iams Jd, Goldenberg RI, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unites Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1035-40.
- ⁵⁸ Meads CA, Cnossen JS, Meher S, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Asses* 2008;12:iii-iv,1-270.
- ⁵⁹ Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallan P, Cabero L, Gratacós E. Placental angionenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:201-7.
- ⁶⁰ Van der Merwe JI, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grove D. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy* 2010;29:457-67.
- ⁶¹ Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
- ⁶² Lombardía J, Fernández M. Ginecología y obstetricia. Manual de consulta rápida. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana, 2007:344-347.
- ⁶³ Gabbe SG, Niebyl J, Simpson JL. Obstetricia: normalidad y complicaciones en el embarazo. 1ª ed. Madrid: Marbán Libros SL, 2000:227.
- ⁶⁴ Doyle NM, Monga M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004 Jun;31(2):319-44, vi. Review.

- ⁶⁵ Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):730-40.
- ⁶⁶ Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study 2006, vol 10, nº 11.
- ⁶⁷ Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 2000;342:424.
- ⁶⁸ Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa y embarazo. *Trombosis update* 2011; vol 4-8, 13-22.
- ⁶⁹ Cramer TJ, Gale AJ. The anticoagulant function of coagulation factor V. *Thromb Haemost* 2012;107:15.
- ⁷⁰ Simioni P, Castoldi E, Lunghi B, et al. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency. *Blood* 2005;106:2363.
- ⁷¹ Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 1997;90:1552.
- ⁷² Tormene D, Fortuna S, Tognin G, et al. The incidence of venous thromboembolism in carriers of antithrombin, protein C or protein S deficiency associated with the HR2 haplotype of factor V: a family cohort study. *J Thromb Haemost* 2005;3:1414.
- ⁷³ 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;88:3698.
- ⁷⁴ Carter AM, Sachchithanathan M, Stasinopoulos, et al. Prothrombin G20210A is a bifunctional gene polymorphism. *Thromb Haemost* 2002;87:846.
- ⁷⁵ Plutzky J, Hoskins JA, Long JL, Crabtree GR. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:546.
- ⁷⁶ Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986;314:1298.
- ⁷⁷ Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a data base of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;73:876.
- ⁷⁸ Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b-binding protein complex. *Blood* 2004;103:1192.
- ⁷⁹ Takeyama M, Nogami K, Saenko EL, et al. Protein S down regulates factor Xase activity independent of activated protein C: specific binding of factor VIIIa to protein S inhibits interactions with factor IXa. *Br J Haematol* 2008;143:409.

- ⁸⁰ Ploos van Amstel JK, van der Zanden AL, Bakker E, et al. Two genes homologous with human protein S cDNA are located on chromosome 3. *Thromb Haemost* 1987;58:982.
- ⁸¹ Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082.
- ⁸² Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, et al. Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. *Lancet* 1990;335:61.
- ⁸³ Khor B, Van Cott EM. Laboratory test for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* 2010;85:947.
- ⁸⁴ Bock SC, Harris JF, Balazs I, Trent JM. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23-25. *Cytogenet Cell Genet* 1985;39-67.
- ⁸⁵ Zhou A, Huntington JA, Carrell RW. Formation of the antithrombin heterodimer in vivo and the onset of thrombosis. *Blood* 1999;94:3388.
- ⁸⁶ Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 1994;8:37.
- ⁸⁷ Warshawsky I, Makkar V, Rimmerman C, Kottke-Marchant K. Prothrombin 20209C>T: 16 new cases association with the 19911A>G polymorphism, and literature review. *J Thromb Haemost* 2009;7:1585.
- ⁸⁸ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al.*: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006. 4(2), 295–306.
- ⁸⁹ Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(1):65-76.
- ⁹⁰ Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010;340:c2541.
- ⁹¹ de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, Salmon J, Silver RM, Tincani A, Branch DW. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):795-813.
- ⁹² Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376(9751):1498-509.
- ⁹³ De Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999;97:1271.
- ⁹⁴ Tripodi A, Salermo F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553.
- ⁹⁵ Boerger LM, Morris PC, Thurnau GR, et al. Oral contraceptives and gender affect protein S status. *Blood* 1987;69:692.

- ⁹⁶ D'Ángelo A, Vigano-D'Ángelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988;81:1445.
- ⁹⁷ Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates, are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995;73:340.
- ⁹⁸ Panicucci F, Sagripanti A, Conte B, et al. Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa in relation to age, sex and pathological condition. *Haemostasis* 1980;9:297.
- ⁹⁹ Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292.
- ¹⁰⁰ Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet.* 2003;40:619-25.
- ¹⁰¹ Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:51.
- ¹⁰² Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta analysis. *Fertil Steril* 2006;86:929.
- ¹⁰³ Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the Factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001;135:322.
- ¹⁰⁴ Mahmoodi BK, Brouwer JLM, Ten Kate MK, et al. A prospective cohort study on the absolute risk in venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010;8:1193.
- ¹⁰⁵ Green D. Genetic Hipercoagulability: screening should be an informed choice. *Blood* 2001;98:20.
- ¹⁰⁶ Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. *Semin Hematol* 1997;34:256.
- ¹⁰⁷ de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod update.* 2013 Nov-Dec;19(6):656-73.
- ¹⁰⁹ Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1439.
- ¹¹⁰ Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30 year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.

- ¹¹¹ James AH, Jamison MG, Brabcazio LR, Myers MR. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
- ¹¹² Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:36.e1-5; discussion 91-2. e7-11.
- ¹¹³ Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.e1-233.e7.
- ¹¹⁴ Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-71. (Meta-analysis)
- ¹¹⁵ James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-9.
- ¹¹⁶ Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Carreras E, Miralles RM, Cabero L. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol*. 1998 Feb;15(2):81-5.
- ¹¹⁷ Clark P, Brennand J Conkie et al. Activated protein C sensitivity, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1998;79:1166-70.
- ¹¹⁸ Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997;107:191-7.
- ¹¹⁹ Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline N^o 37, 2009.
- ¹²⁰ Tuuli MG, Odibo A. The role serum markers and uterine artery Doppler in identifying at-risk pregnancies. *Clin Perinatol* 2001;38(1):1-19.
- ¹²¹ Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphism and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;115.5.
- ¹²² Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171.
- ¹²³ Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* 2011;128(1):77-85.
- ¹²⁴ Likke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano R, Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1320-5.
- ¹²⁵ Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta analysis. *Lancet* 2003;361:901.

- ¹²⁶ Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913.
- ¹²⁷ Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91:290.
- ¹²⁸ Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1697.
- ¹²⁹ Ozgu Erdinc AS, Yilmaz N, Candemir Z, Yilmaz S, Erkaya S. Factor V H1299R (HR2) heterozygosity: a risk factor for recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2013.100:3Suppl.
- ¹³⁰ Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphism with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19-25.
- ¹³¹ Howley HA. Systematic review: FVL or PGM and IUGR. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1565-1567.
- ¹³² Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6.
- ¹³³ Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:412-24.
- ¹³⁴ Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: a reappraisal. *Semin Thromb Haemost* 2011;37(2):118-24.
- ¹³⁵ Scholten RR, Hopman MT, Sweep FC, Van de Vlugt MJ, Van Dijk AP, Owen WJ, Lotgering FK, Spaanderman ME. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a risk history of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):97-105.
- ¹³⁶ Demirel G, Celik IH, Zergeroglu S, Erdeve O, Dilmen U. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis-thrombophilic status of the mothers and the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Nov;25(11):2225-9.
- ¹³⁷ Di Simone N, Marana R, Castellani R, et al. Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid-mediated defective placentation. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1504-12.
- ¹³⁸ Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M, et al. Pathogenic role of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):189-96.
- ¹³⁹ Quenby S, Monntfield S, Cartwright JE, et al. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril* 2005;83(3):691-8.
- ¹⁴⁰ Nikolaidis KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks's assessment. *Prenat Diagn* 2011;31(1):3-6.

- ¹⁴¹ Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):288-300.
- ¹⁴² Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):138-46.
- ¹⁴³ Derbent AU, Yanik FF, Inegol Gumus I, Simavli S, Turham NO. Impact of inherited thrombophilias on first and second trimester maternal serum markers for aneuploidy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Nov;25(11):2177-81.
- ¹⁴⁴ Karsli MF, Baser E, Seckin KD, Yeral MI, Togrul C, Ugur M. The impact of inherited thrombophilia on first trimester combined aneuploidy screening test parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(4):346-349.
- ¹⁴⁵ Lindqvist PG, Procházka M, Laurini R, Marsal K. Umbilical artery Doppler in relation to placental pathology and FV Leiden in pregnant women and their offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Sep;26(14):1394-8.
- ¹⁴⁶ Cok T, Tarim E, Iskender C. Comparison of uterine artery Doppler in pregnant women with thrombophilia treated by LMWHs and without thrombophilia. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Sep;286(3):575-9.
- ¹⁴⁷ Alpoim PN, de Barros Pinheiro M, Junqueira DR, Freitas LG, das Graças Carvalho M, Fernandes AP, Komatsuzaki F, Gomes KB, Sant'Ana Dusse LM. Preeclampsia and ABO blood groups: a systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Mar;40(3):2253-61.
- ¹⁴⁸ Linnemann B, Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J, Hecking C, Weber A, Lindhoff-Last E. Prevalence of thrombophilia according to age: results from the MAISTHRO registry. *Vasa J Vasc Dis*. 2012;41:(31).
- ¹⁴⁹ Hills FA, Abrahams VM, González-Timón B, Francis J, Cloke B, Hinkson L, Rai R, Mor G, Regan L, Sullivan M, Lam EW, Brosens JJ. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. *Mol Hum Reprod*. 2006 Apr;12(4):237-43.
- ¹⁵⁰ Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Ferrazzani S, D'Alessio MC, Castellani R, Bompiani A, Caruso A. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta*. 2007 Apr;28(4):298-304.
- ¹⁵¹ Di Simone N, Di Nicuolo F, Castellani R, Veglia M, Tersigni C, Silano M, Tritarelli A, Scambia G, Marana R. Low-molecular-weight heparins induce decidual heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor expression and promote survival of decidual cells undergoing apoptosis. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):169-77.
- ¹⁵² Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight-heparins for thrombo-prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106:401-7.

- ¹⁵³ Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis of placenta mediated pregnancy complications. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S76-80.
- ¹⁵⁴ D'Ippolito S, Santamaria A, Veglia M, et al. Low molecular weight heparin in obstetric care. A review of the literature. *Reprod Sci* 2011;18(7):602-13.
- ¹⁵⁵ Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*.2007:CD004659.
- ¹⁵⁶ Villa PM, Kajantie E, Raikonen K, Personen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a metaanalysis of randomised trials. *BJOG*. 2013;120:64-74.
- ¹⁵⁷ Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:491-9.
- ¹⁵⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline 107. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy, 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG107>.
- ¹⁵⁹ 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;141(Suppl):e691S-e736S.
- ¹⁶⁰ Doridot L, Passet B, Méhats C, Rigourd V, Barbaux S, Duca A, et al. Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment. *Hypertension*. 2013;61:662-8.
- ¹⁶¹ Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz MJ, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2006;59:989-1000.
- ¹⁶² Savirón-Cornudella R, Esteban LM, Lerma D, Cotaina L, Borque A, Sanz G, Castán S. Integrated study of factors affecting fetal weight in singleton pregnancies. Nomogram and development of basic and advanced fetal growth customized models. *Journal of perinatal medicine*, 2015, 43.
- ¹⁶³ Borque A, Esteban LM, Sanz G, Rubio-Briones J, Gil MJ. Selection criteria and nomograms for active surveillance in prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 2014 Jun;67(5):419-30.
- ¹⁶⁴ Silverman BW. *Density Estimation for Statistics and Data Analysis*. London: Chapman and Hall/CRG,1998.
- ¹⁶⁵ Borque A, Rubio-Briones J, Esteban LM, Saiz GS, Sanz LA. Modelos predictivos de recidiva bioquímica en el cáncer de próstata tras tratamiento local. Validez de los nomogramas, ¿porqué conocemos pero no usamos los nomogramas? *Arch Esp Urol* 2012;65:39-59.

- ¹⁶⁶ Akolekar R et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66-74.
- ¹⁶⁷ Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. 2010a. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 24: 104-110.
- ¹⁶⁸ Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371:261-269.
- ¹⁶⁹ Fonseca RB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007; 357:462-469.
- ¹⁷⁰ Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2007; 371:75-84.
- ¹⁷¹ Beta J et al. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:75-83.
- ¹⁷² Nanda S, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011. DOI:10.1002/pd.2636.
- ¹⁷³ Stenflo J. Structure and function of protein C. *Semin Thromb Hemost*. 1984 Apr;10(2):109-21.
- ¹⁷⁴ Martinoli JL, Stocker K. Fast functional protein C assay using Protac, a novel protein C activator. *Thromb Res*. 1986 Aug 1;43(3):253-64.
- ¹⁷⁵ Suzuki K, Nishioka J. Plasma protein S activity measured using Protac, a snake venom derived activator of protein C. *Thromb Res*. 1988 Jan 15;49(2):241-51.
- ¹⁷⁶ Serra J, Sales M, Chitolie A, Domènech P, Rossi E, Borrell M, Dahlbäck B. Multicentre evaluation of IL Test Free PS: a fully automated assay to quantify free protein S. *Thromb Haemost*. 2002 Dec;88(6):975-83.
- ¹⁷⁷ Bohner J, von Pape KW, Blaurock M. Thrombin-based antithrombin assays show overestimation of antithrombin III activity in patients on heparin therapy due to heparin cofactor II influence. *Thromb Haemost*. 1994 Mar;71(3):280-3.
- ¹⁷⁸ Pengo V et al. Update of the Guidelines for Lupus Anticoagulant Detection. *J. Thromb. Haem.* 2009;7:1737-1740.
- ¹⁷⁹ Ballantyne JW. The maternity hospital, with its antenatal and neo-natal departments. *BMJ* 1921;3137:221-224.
- ¹⁸⁰ Ministry of Health Report. Memorandum on antenatal clinics: their conduct and scope. His Majesty's Stationery Office. 1930. London.
- ¹⁸¹ Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2005;132(2):171-196.

- ¹⁸² Agarwal N, Suneja A, Arora S, Tandon OP, Sircar S. Role of uterine artery velocimetry using color-flow Doppler and electromyography of uterus in prediction of preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Dec;30(6):402-8.
- ¹⁸³ Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorghiou AT, Nicolaidis KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Mar;27(3):301-5.
- ¹⁸⁴ Tipiani-Rogdriguez O. ¿Es la edad materna avanzada un factor de riesgo independiente para complicaciones materno-perinatales? *Rev per ginecol obstet.* 2006;52(3):89-99.
- ¹⁸⁵ Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Jan;31(1):28-35. Review.
- ¹⁸⁶ Nizard J. [Prevention of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 Dec;42(8):1008-17. Review.
- ¹⁸⁷ Lane M, Zander-Fox DL, Robker RL, McPherson NO. Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Feb;26(2):84-90. Review.
- ¹⁸⁸ Clark P, Wu O. ABO(H) blood groups and pre-eclampsia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008 Sep;100(3):469-74.
- ¹⁸⁹ Stone WL, Bailey B, Khraisha N. The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014 Jun 1;6:318-28. Review.
- ¹⁹⁰ Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, Costedoat-Chalumeau N, Cutolo M, Dolhain R, Fenstad MH, Förger F, Wahren-Herlenius M, Ruiz-Irastorza G, Koksvik H, Nelson-Piercy C, Shoenfeld Y, Tincani A, Villiger PM, Wallenius M, von Wolff M. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec 30. Review.
- ¹⁹¹ Yu H, Qi X, Wang X. Application of glycated hemoglobin in the perinatal period. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Dec 15;7(12):4653-9. eCollection 2014. Review.
- ¹⁹² Gyamfi-Bannerman C. Obstetric decision-making and the late and moderately preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun;17(3):132-7. Review.
- ¹⁹³ Norwitz ER. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online.* 2006 Oct;13(4):591-9. Review.
- ¹⁹⁴ De Jong PG, Kool RO et al. Live birth rate and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Fertil Steril.* 2014: 102-3.
- ¹⁹⁵ Andres MDP, Igai AMK, et al. Descriptive analysis of pregnant women with recurrent fetal death and thrombophilia. *J Thromb Haemos.* 2014 12:(103).

- ¹⁹⁶ Chang KM, Chen MJ, Lee MH, Huang YD, Chen CS. Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;51(3):331-5. Review.
- ¹⁹⁷ Legendre G, Brun JL, Fernandez H. [The place of myomectomy in woman of reproductive age]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Dec;40(8):875-84. Review.
- ¹⁹⁸ Scioscia M, Nigro M, Montagnani M. The putative metabolic role of d-chiro inositol phosphoglycan in human pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014 Mar;101-102:140-7. Review.
- ¹⁹⁹ Santamaría A, Redondo-Izal A, De Diego I. Spanish registry of thromboembolic disease (TD) related with hormonal therapy, pregnancy, Obstetrics complication or assisted reproductive techniques in women (ARP): results of the TEAM project. *Haematologica* 2014;99:(482-483).
- ²⁰⁰ Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
- ²⁰¹ Ozhan Turan, Dana Block-Abraham, Lauren Doyle, Jerome Kopelman, Robert Atlas, Chuka Jenkins, Chris Harman, Ahmet Baschat. First trimester aspirin (ASA) fails to prevent preeclampsia in hypertensive women. *AJOG*. 2014 Jan;210(1):S150.
- ²⁰² Dana Block-Abraham, Ozhan Turan, Lauren Doyle, Jerome Kopelman, Robert Atlas, Chuka Jenkins, Christopher Harman, Ahmet Baschat. Failure of aspirin to prevent preeclampsia is associated with higher first-trimester maternal blood pressure—a treatable maternal risk factor. *AJOG*. 2014 Jan;210(1):S127-128.
- ²⁰³ de Vries JIP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH and on behalf of FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 64–72.
- ²⁰⁴ Ozhan Turan, Dana Block-Abraham, Lauren Doyle, Jerome Kopelman, Robert Atlas, Chuka Jenkins, Chris Harman, Ahmet Baschat. Starting aspirin (ASA) in the first trimester (T1) promotes placental invasion in low-risk pregnancy. *AJOG*. 2014 Jan;210(1):S149-150.
- ²⁰⁵ Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Fabbro-Peray P, Balducchi JP, Marès P, Gris JC. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):414-21.
- ²⁰⁶ Malato A. Successful pregnancy outcome in women with bad obstetric history and recurrent fetal loss due to thrombophilia: Efficacy of combination of aspirin and heparin. *Haematologica* 2013;98(103).
- ²⁰⁷ Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous por obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Sep 27.

- ²⁰⁸ Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):693-7.
- ²⁰⁹ Bar J, Mashiah R, Cohen-Sacher B, Hod M, Orvieto R, Ben-Rafael Z, Lahav J. Effect of thromboprophylaxis on uterine and fetal circulation in pregnant women with a history of pregnancy complications. *Thromb Res.* 2001 Feb 15;101(4):235-41.
- ²¹⁰ Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, Eldor A. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):35-44.
- ²¹¹ Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):58-62.
- ²¹² Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Sciannamé N, Pavone G, Di Minno G, Margaglione M. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril.* 2002 Aug;78(2):371-5.
- ²¹³ Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004 May 15;103(10):3695-9.
- ²¹⁴ 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):227-9.
- ²¹⁵ Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Oct;29(10):787-93.
- ²¹⁶ Abou-Nassar K, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells P, Doucette S, Ramsay T, Clement AM, Khurana R, Mackinnon K, Blostein M, Solymoss S, Kingdom J, Sermer M, Rey E, Rodger M; TIPPS investigators. The effect of dalteparin on coagulation activation during pregnancy in women with thrombophilia. A randomized trial. *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):163-71.
- ²¹⁷ Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005 Jan;45(1):86-91.
- ²¹⁸ Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De Carolis, Giancarlo P, Alessandro C. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25(2):115-27.
- ²¹⁹ 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):362-6.

- ²²⁰ Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Jul;278(1):33-8.
- ²²¹ Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009 Jan;7(1):58-64.
- ²²² Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1586-96.
- ²²³ Villani M, Tiscia GL, Dentali F, Colaizzo D, Capucci F, Fischetti L, Ageno W, Margaglione M, Grandone EJ. Clinical utility of antithrombotic prophylaxis in FIV/ICSI. *Tromb Haemost*. 2014 12:(101).
- ²²⁴ Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006 Sep;21(9):2216-22. Epub 2006 May 17. Review.
- ²²⁵ Asad S, Moiz B. Association of factor V Leiden G1691 and prothrombin gene G20210A mutation with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Haemost*. 2014 12(101-102).
- ²²⁶ Grandone E, Villani M, Tiscia GL, Dentali F, Colaizzo D, Capucci F, Chinni E, Ageno W, Margaglione M. Clinical pregnancies and live births in women with approaching ART: a follow-up analysis of 157 women after thrombophilia screening. *Thromb Res*. 2014 133:2(168-172).
- ²²⁷ Guía NICE 2010: Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE guidelines [CG107] Published data: August 2010.
- ²²⁹ The investigation and Management of the Small-for-Gestation-Age-Fetus. Green-top Guideline Nº 31. RCOG. 2d Ed. February 2013. (Minor Revisions-January 2014).
- ²³⁰ Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;25:538.
- ²³¹ De Arriba A, Domínguez M, Labarta JI, Domínguez M, Puga B, Mayayo E, Longás AF. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Mar-Apr;10(3):297-307.
- ²³² Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, et al. Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obstet Gynecol* 2013;121:969.
- ²³³ Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Asses (Full Rep)* 2008:1.

²³⁴ Jeric M, Roje D, Medic N, et al. Maternal pre-pregnancy a underweight and fetal growth in relation to Intitute of Medicine recommendations for gestational weight gain. *Early Hum Dev* 2013;89:277.

²³⁵ www.iom.edu/CMS/3788/48191/68004/68230.aspx (Accessed on May 29, 2009).

²³⁶ Stein TP, Scholl TO, Schluter MD, Schoereder CM. Plasma leptin influences gestational weight gain and postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1236.

²³⁷ Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, et al. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA study. *Coronary Artery Rich Development in Young Adult Study. JAMA* 1994;271:1747.

²³⁸ Ismail SK, Norris L, Khashan A, et al. Can calibrated automated trombogram assay predict venous thrombosis in pregnancy? *Pregnancy Hypertens.* 2015 Jan;5(1):89.90.

²³⁹ Tokmak A, Güney G, Aksoy RT, et al. May maternal anti-mullerian hormone levels predict adverse maternal and perinatal outcomes in preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep 10:1-6.