

Universidad de Cádiz
Facultad de Medicina



Resultados perinatales en gestantes
con déficit de proteína S coagulativa
tratadas con
heparina de bajo peso molecular

PILAR DARÍA TAJADA CEPERO

Cádiz, 2020

D. RAFAEL TORREJÓN CARDOSO, PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ,

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado **“Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular”** ha sido realizado, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cádiz, por D^a. PILAR DARÍA TAJADA CEPERO, codirigido por mí y por el Prof. Juan Jesús Fernández Alba.

Cádiz, 15 de septiembre de 2020

Fdo. Prof. Dr. Rafael Torrejón Cardoso

D. JUAN JESÚS FERNÁNDEZ ALBA, PROFESOR ASOCIADO DE CIENCIAS DE LA SALUD DEL ÁREA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ,

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado **“Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular”** ha sido realizado, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cádiz, por D^a. PILAR DARÍA TAJADA CEPERO, codirigido por mí y por el Prof. Rafael Torrejón Cardoso.

Cádiz, 15 de septiembre de 2020

Fdo. Dr. Juan Jesús Fernández

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL:

**RESULTADOS PERINATALES EN GESTANTES CON DÉFICIT
DE PROTEINA S COAGULATIVA TRATADAS CON
HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.**

DOCTORANDA

Pilar Tajada Cepero,

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

A mi hija Valentina,

“El científico no es aquella persona que da las respuestas correctas, sino aquel quién hace las preguntas correctas”

Claude Lévi-Strauss.

Agradecimientos

Doy gracias a la vida, que, de manera casual y fortuita, me llevó a Cádiz. Aunque horas antes, ya había sido un sueño, para mi desconocido, en la mente de mi madre.

Quiero agradecer con todo mi corazón a todas aquellas personas que, con su tiempo, su paciencia y su sabiduría han hecho posible la realización de este trabajo doctoral, cada una en su medida, pero en especial me gustaría expresar mi agradecimiento a:

A todos mis residentes, los mayores y pequeños por todo lo que me han enseñado y todos los momentos que hemos compartido, por su apoyo y por haber participado en la recogida de datos, y en especial a Inma, Mar, Ángel, y Lucía, por su amistad.

A todos mis adjuntos de la residencia: a Begoña, Pili, Carmen, Lola, María, Raquel, Lorena, Francis, David, Dani, Jorge, y Pepe, por haberme transmitido sus conocimientos e intentar hacer de mí una buena profesional y una buena persona, sin esperar nada a cambio, por todos sus consejos y su apoyo.

A Juan Jesús, mi director de tesis, por creer en mí, e inculcarme la chispa de la investigación, por su apoyo a pesar de los años y la distancia, por todo lo que me ha enseñado y por haberme forjado como especialista, pero sobre todo por el tiempo que me ha dedicado, y que le he “robado” a su preciosa familia.

A Don Rafael Comino, por su integridad y coherencia, por enseñarme con su ejemplo que el esfuerzo y la fuerza de voluntad no tiene límites.

A Rafael Torrejón, por su apoyo y disponibilidad, siempre que lo he necesitado.

A toda mi familia, y a mis amigas, por sus ánimos y su fe en mí, porque siempre están en los buenos y en los malos momentos, y porque siempre creen que lo voy a conseguir.

A mi marido, por su apoyo incondicional, por su amor y su sentido del humor, por ser la esencia de mi felicidad y un rayito de luz en los momentos de oscuridad.

A mi hermano, por su bondad e inteligencia, por el amor que nos da a todos los que estamos a su alrededor, por irradiar felicidad y por su optimismo incansable.

A mi padre y a mi madre, por darme la vida, por su amor infinito, por guiarme y enseñarme a ser feliz, y a no temer a equivocarme, por su apoyo incansable y toda su generosidad.

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

ÍNDICE

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

1. Índice

1. Índice.....	11
2. Abreviaturas	18
3. Relación de Tablas	26
4. Gráficos e ilustraciones	30
5. Introducción	34
5.1 Hemostasis: Coagulación y Anticoagulación.....	34
5.1.1 Definición	34
5.1.2 Propiedades anticoagulantes del endotelio.....	34
5.1.3 Hemostasia Primaria.....	35
5.1.4 Hemostasia Secundaria.....	36
5.2 La coagulación desde una perspectiva histórica.....	36
5.2.1 Teorías de la Antigüedad	36
5.2.2 De Virchow a Morawitz.....	38
5.2.3 Factores de la Coagulación	40
5.3 Fisiología de la coagulación y anticoagulación	43
5.3.1 De la cascada de la coagulación al modelo celular.....	43
5.3.2 Sistema Anticoagulante	49
5.4 Estudio de la Hemostasia.....	53
5.4.1 Estudio de la Hemostasia Primaria	54
5.4.2 Estudio de la hemostasia secundaria:	55
5.5 Hemostasia y Gestación	59
5.5.1 Cambios Fisiológicos durante el embarazo.....	59
5.5.2 Cambios fisiológicos de la Hemostasia	60
5.5.3 Cambios fisiológicos durante el Puerperio	61
5.5.4 Estudio de la Hemostasia durante la gestación	62
5.6 Trombofilias	63
5.6.1 Definición	63
5.6.2 Clasificación.....	64
5.7 Proteína S Coagulativa.....	70
5.7.1 Definición	70
5.7.2 Clasificación.....	70
5.7.3 Niveles Fisiológicos de Proteína S.....	71
5.7.4 Déficit de Proteína S	72

5.8 Déficit de Proteína S y Gestación	80
5.8.1 Diagnóstico.....	81
5.8.2 Aspectos Clínicos	82
5.8.3 Resultados Perinatales Adversos.....	84
5.8.4 Tratamiento.....	85
5.9 Placentación y Circulación Útero-placentaria.....	87
5.9.1 Patología Materno-Fetal mediada por la placenta.....	88
5.10 Terapia Anticoagulante.....	108
5.10.1 Clasificación.....	108
5.10.2 Heparina.....	115
5.10.3 Heparina y Gestación.....	117
5.10.4 Indicación de Anticoagulación en el embarazo	119
5.10.5 Déficit de Proteína S y Anticoagulación	122
5.10.6 Anticoagulación y complicaciones mediadas por la placenta	123
6.Hipótesis y Objetivos.....	128
6.1 Hipótesis	128
6.2 Objetivos.....	128
6.2.1 Objetivo general	128
6.2.2 Objetivos específicos	128
7.Materiales y Métodos	132
7.1 Diseño del Estudio	132
7.1.1 Tipo de Estudio	132
7.1.2 Ámbito de estudio	132
7.1.3 Periodo Estudiado	133
7.1.4 Tamaño Muestral	133
7.1.5 Criterios de inclusión	134
7.1.6 Criterios de exclusión.....	134
7.1.7 Variables incluidas en el estudio	134
7.1.8 Definiciones.....	135
7.2 Desarrollo y planificación del trabajo doctoral	136
7.2.1 Creación de base de datos	136
7.2.2 Cribado y detección de déficit de proteína S	136
7.2.3 Información de resultados	136
7.2.4 Recogida de datos	137
7.3 Análisis Estadístico	137
7.3.1 Análisis descriptivo y exploratorio.....	137

7.3.2 Análisis inferencial	137
7.4 Aspectos éticos	139
8.Resultados	143
8.1 Análisis descriptivo y exploratorio	143
8.1.1 Edad de las gestantes en el momento del parto	143
8.1.2 Fórmula obstétrica	147
8.1.3 Índice de masa corporal materno al inicio de la gestación	158
8.1.4 Aborto recurrente	162
8.1.5 Estados hipertensivos del embarazo	163
8.1.6 Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta	164
8.1.7 Edad gestacional en el momento del parto	164
8.1.8 Vía del parto	168
8.1.9 Peso al nacer	170
8.1.10 Crecimiento intrauterino retardado	174
8.1.11 Índice de Apgar a los 5 minutos menor o igual a 7.....	174
8.2 Análisis inferencial.....	175
8.2.1 Riesgo de preeclampsia en gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular	175
8.2.2 Riesgo de hipertensión arterial gestacional en gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular	176
8.2.3 Riesgo de nacer pequeño para su edad gestacional en mujeres gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM	177
8.2.4 Riesgo de crecimiento intrauterino retardado en gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular	178
8.2.5 Riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta	180
8.2.6 Riesgo de que el parto finalice mediante la realización de una cesárea	180
8.2.7 Resumen del análisis inferencial	182
9.Discusión	187
9.1 Hipótesis y objetivo del estudio	187
9.2 Metodología.....	188
9.3 Limitaciones del estudio	189
9.4 Variables y Resultados del estudio.....	190
9.4.1 Preeclampsia y déficit de Proteína S	191
9.4.2 Restricción del crecimiento intrauterino y déficit de Proteína S.....	192
9.4.3 Desprendimiento prematuro de placenta y déficit de Proteína S.....	193
9.4.4 Finalización del parto por cesárea y déficit de proteína S	194
10.Conclusiones.....	199

12. Bibliografía.....203

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

ABREVIATURAS

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

2. Abreviaturas

A

AAS: ácido acetil salicílico
Ac aPL o AAF: anticuerpo antifosfolípido
ACHO: anticonceptivo oral hormonal combinado
ADP: adenosín difosfato
AEG: adecuado para edad gestacional
AFP: α -fetoproteína
AINES: antiinflamatorios no esteroideos.
AMPC: adenosín monofosfato cíclico
Arg: arginina
ATIII: antitrombina III
AVK: antagonistas de la vitamina K

B

BCSH: Comité Británico de Estándares en Hematología
BSH: Sociedad Británica de Hematología

C

C4b-BP: proteína de unión al componente C4b del complemento
CAPM: quinínogeno de alto peso molecular
CID: coagulación intravascular diseminada
CIR o RCIU: restricción del crecimiento intrauterino
CMP: complicaciones mediadas por la placenta
CODAC: clasificación de causas de muerte y condiciones asociadas
COX-1: ciclooxigenasa-1
COX-2: ciclooxigenasa-2

D

DBP: diámetro biparietal
DD: dímero-D
DI: densidad de incidencia
DM: diabetes Mellitus
DOACs: Direct oral anticoagulants
DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta
DV: ductus venoso

E

ECG: electrocardiograma
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
eem: error estándar de la media
EG: edad gestacional
EGF: factor de crecimiento epidérmico
ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EP: embolia pulmonar
EPCOT: Cohorte prospectiva europea sobre trombofilia
EPCR: Receptor endotelial de la proteína C
EPO: eritropoyetina
ETV: enfermedad tromboembólica venosa

F

FR: factor/es de riesgo
FT: factor tisular
FVL: factor V de Leiden

G

GCS: medias de compresión graduada
GMPc: guanosín monofosfato cíclico
GPIb α : Receptor plaquetario de la glicoproteína Iba

H

HBPM: heparina de bajo peso molecular
HCG: gonadotropina coriónica humana
HCII o CIIH: cofactor II de heparina
HIT: trombocitopenia inducida por heparina
HNF: heparina no fraccionada
HRGP: glucoproteína histidinerich
HSPG: proteoglicanos de heparán-sulfato

I

IA: incidencia acumulada
IC: intervalo de confianza
ICP: índice cerebro-placentario
IMC: índice de masa corporal
INR: índice normalizado internacional
IP: índice de pulsabilidad

IP ACM: índice de pulsatibilidad de la arteria cerebral media
IP AU: índice de pulsatibilidad de la Arteria Umbilical
IP Aut: índice de pulsatibilidad de las arterias uterinas
IPC: medias de compresión neumática intermitente
ISI: índice de sensibilidad internacional

L

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica
LDUH: heparina no fraccionada en dosis bajas
LES: Lupus eritematoso sistémico

M

m RNA: ácido ribonucleico mensajero

N

NK: natural killers
NO: óxido nítrico

O

OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: odds Ratio

P

PAI-1: Inhibidor del activador de plasminógeno-1
PAI-2: Inhibidor del activador de plasminógeno-2
PAR1: Receptor 1 activado por proteasa
PC: proteína C
PCa o APC: proteína C activada
PCI: inhibidor de la proteína C
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
PDF: producto de degradación del fibrinógeno
PEG: pequeño para edad gestacional
PF4: factor plaquetario 4
PFA-100: analizador de la función plaquetaria
PFE: peso fetal estimado
PGM: mutación del gen de la protrombina

PIVKA: proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de la vitamina K
PLGF: factor de crecimiento placentario
PSA o aPS: proteína S activada
PS: proteína S

R

RCTG: registro cardiotocográfico
RPL: pérdida gestacional de repetición
RPM: rotura prematura de membranas
RR: riesgo relativo
RT: tiempo de reptilación

S

SAF: Síndrome antifosfolípido
SAGE: análisis seriado de expresión génica
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
sEnd: factor antiangiogénico endoglina soluble
sFlt1: factor antiangiogénico tirosín-kinasa soluble
SOP: Síndrome de ovario poliquístico

T

TAC: tomografía axial computarizada
TAFI: inhibidor fibrinolítico activado por la trombina
TEP: tromboembolismo pulmonar
TEV: tromboembolismo venoso
TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular
TM: trombomodulina
TP: tiempo de Protrombina
t-PA: activador del plasminógeno tipo tisular
TT: tiempo de Trombina
TTPA: tiempo de Tromboplastina parcial activada
TVP: trombosis venosa profunda
TxA₂: Tromboxano A2

U

u-PA: activador tipo urokinasa del plasminógeno

V

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VKORC: vitamina K epóxido reductasa

vWF: factor de Von Willebrand

Z

ZPI: inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína Z

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

TABLAS

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

3.Relación de Tablas

Tabla 1. -Teoría de Morawitz.....	40
Tabla 2.- Factores de la coagulación.....	43
Tabla 3.-Disminución de PS en la gestación.....	80
Tabla 4.-Valores de referencia de PS durante la gestación según Ahmet et AL.....	81
Tabla 5.-Actividad de proteína S entre las 8 y 11 semanas de gestación en nuestra población.	82
Tabla 6.- Etiología de la muerte fetal intraútero.....	94
Tabla 7.- Factores de riesgo de Preeclampsia.....	98
Tabla 8.-Factores de Riesgo de Desprendimiento prematuro de placenta.....	105
Tabla 9.-Poblaciones adscritas a nuestra área de salud(Fuente I.N.E).....	133
Tabla 10. Número de gestaciones incluida la actual en cada grupo estudiado.....	150
Tabla 11.- Proporción de gestantes con antecedente de aborto recurrente.....	163
Tabla 12.- Proporción de estados hipertensivos del embarazo en los distintos grupos estudiados. (N.A.= No aplicable).....	164
Tabla 13.- Vía del parto.....	169
Tabla 14.- Clasificación de los recién nacidos según su percentil customizado de peso al nacer en los distintos grupos del estudio. (PEG = Pequeño para su edad gestacional; AEG = Adecuado para su edad gestacional; GEG = Grande para su edad gestacional).....	173
Tabla 15.- Recién nacidos con índice de Apgar a los 5 minutos \leq igual a 7.....	175
Tabla 16.-Incidencia de HTA en ambas cohortes.....	176
Tabla 17.- Riesgo de hipertensión gestacional: resumen del modelo de regresión logística multivariante.....	176
Tabla 18.- Tabla de contingencia: Grupo de estudio vs grupo de gestantes sanas PEG=Pequeño para su edad gestacional.....	177
Tabla 19.- Riesgo de nacer PEG en el conjunto de la muestra estudiada. (Análisis de regresión logística multivariante) OR = Odds ratio; IC 95% = Intervalo de confianza para el 95%; PS = proteína S; HBPM = Heparina de bajo peso molecular.....	178
Tabla 20.- Tabla de contingencia: Grupo de estudio vs grupo de gestantes sanas; CIR = Crecimiento intrauterino retardado; AEG = Adecuado para su edad gestacional.....	178
Tabla 21.- Riesgo de CIR. Análisis de regresión logística multivariante. OR = Odds ratio; IC 95% = Intervalo de confianza para el 95%; PS = proteína S; HBPM = Heparina de bajo peso molecular.....	179
Tabla 22.- Tabla de contingencia comparando la vía del parto en el grupo de estudio y el grupo de gestantes sanas.....	180
Tabla 23.- Tabla de contingencia comparando la vía del parto en el grupo de estudio y el grupo de gestantes sanas.....	180
Tabla 24.- Análisis de regresión logística multivariante: Riesgo de que el parto finalice mediante la realización de una cesárea OR=Odds ratio; RN= Recién nacido; IMC= índice de masa corporal materno al inicio de la gestación.....	182
Tabla 25.- Resumen de los principales resultados obtenidos en el análisis inferencial N.D. = No disponible; P.E.G. = Pequeño para su edad gestacional; C.I.R. = Crecimiento intrauterino retardado; D.P.P.N.I. = Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (* Riesgo relativo = incidencia en expuestos por la incidencia en no expuestos; ** Odds ratio obtenida mediante análisis de regresión logística multivariante).....	182

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

GRÁFICOS E ILUSTRACIONES

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

4. Gráficos e ilustraciones

Gráfico 1.- Edad de las pacientes en el momento del parto en el conjunto de la muestra estudiada.....	144
Gráfico 2.- Edad de las pacientes en el momento del parto en el grupo de gestantes con déficit de proteína S	144
Gráfico 3.- Edad en el momento del parto en el grupo de gestantes sanas	145
Gráfico 4.- Edad en el momento del parto en la población de referencia (gestantes sanas o con patología distinta al déficit de proteína S).	146
Gráfico 5.- Número de gestaciones incluyendo la estudiada.....	147
Gráfico 6.- Número de gestaciones incluyendo la actual en el grupo de estudio	148
Gráfico 7.- Número de gestaciones incluido el actual en el grupo de gestantes sanas.....	149
Gráfico 8.- Número de gestaciones incluido el actual en la población de referencia.	150
Gráfico 9.- Número de partos anteriores al embarazo actual.....	151
Gráfico 10.- Número de partos anteriores al embarazo actual en el grupo de estudio	152
Gráfico 11.- Número de partos anteriores al embarazo actual en el grupo de gestantes sanas	153
Gráfico 12.- Número de partos anteriores al embarazo actual en la población de referencia.	154
Gráfico 13.- Número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual.....	155
Gráfico 14.- Número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual en el grupo de estudio	156
Gráfico 15.- Número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual en el grupo de gestantes sanas.....	157
Gráfico 16.- Número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual en la población de referencia	158
Gráfico 17.- Índice de masa corporal al inicio de la gestación en el conjunto de la muestra estudiada.....	159
Gráfico 18.- Índice de masa corporal al inicio de la gestación en gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM.	160
Gráfico 19.- Índice de masa corporal al inicio de la gestación en gestantes sanas.	161
Gráfico 20.- Índice de masa corporal al inicio de la gestación en la población de referencia (gestantes sin déficit de proteína S tengan o no patología médica asociada).	162
Gráfico 21.- Edad gestacional en el momento del parto en el conjunto de la población estudiada.....	165
Gráfico 22.- Edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular	166
Gráfico 23.- Edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes sanas	167
Gráfico 24.- Edad gestacional en el momento del parto en la población de referencia (gestantes sin déficit de proteína S con o sin patología médica asociada).	168
Gráfico 25.- Vía del parto	169
Gráfico 26.- Peso al nacer en el conjunto de la población estudiada	170
Gráfico 27.- Peso al nacer en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM	171
Gráfico 28.- Peso al nacer en el grupo de gestantes sanas	172
Gráfico 29.- Peso al nacer en la población de referencia (gestantes sin déficit de proteína S con o sin patología médica asociada).....	173
Gráfico 30.- Percentil customizado de peso al nacer. (PEG = Pequeño para su edad gestacional; AEG = Adecuado para su edad gestacional; GEG = Grande para su edad gestacional).	174

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

INTRODUCCIÓN

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

5.Introducción

5.1 Hemostasis: Coagulación y Anticoagulación

5.1.1 Definición

Se define hemostasis como el estado de equilibrio dinámico que, en condiciones normales, permite mantener la sangre en estado líquido dentro de los vasos sanguíneos, así como activar de manera eficaz la formación de un coágulo cuándo se produce una agresión y su posterior disolución, volviendo a la normalidad, una vez controlada la hemorragia.(1)

Esta hemostasis es posible gracias a dos sistemas que trabajan coordinados: coagulación y anticoagulación.

La capacidad del cuerpo para controlar la hemorragia tras una lesión vascular constituye un mecanismo indispensable para nuestra supervivencia. Siempre que se lesiona un vaso, la hemostasia se consigue por diversos mecanismos: el espasmo vascular, la producción de un tapón plaquetario, y la formación de un coágulo sanguíneo que permita la proliferación final de tejido fibroso para la reparación definitiva de la lesión.(2)

En condiciones normales existe una ligera predominancia de las fuerzas anticoagulantes, permitiendo a la sangre que circule fluida dentro de los vasos. Esto es posible gracias a un complejo proceso en el que el endotelio es el principal regulador, liberando sustancias antitrombógenas que permiten mantener la circulación sanguínea.

En caso de que se produzca una hemorragia, la balanza cambia a favor del componente procoagulante para frenar la pérdida de sangre y controlar el daño. Por ello, cuándo se produce una lesión endotelial, el endotelio libera sustancias procoagulantes como la angiotensina II, y la endotelina, produciendo la vasoconstricción del vaso, que será la primera señal para poner en marcha la activación de la coagulación.

5.1.2 Propiedades anticoagulantes del endotelio

El endotelio se comporta como un aislante pasivo entre la sangre y el colágeno subendotelial dónde se encuentra el factor tisular (FT). En su estado inactivo, el endotelio secreta productos como prostaciclina y óxido nítrico que promueven la relajación del músculo liso y la generación de AMP cíclico que inhibe la activación y agregación plaquetaria. Presenta tres proteínas anticoagulantes en su membrana que juegan un papel primordial en la hemostasis: proteoglicanos de heparán-sulfato (HSPG), trombosmodulina (TM) e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

En la luz del vaso, la expresión de HSPG actúa como receptor para la antitrombina III (ATIII) que circula libre por la sangre, y ambas forman un complejo en el endotelio capaz de inactivar la trombina, que no sólo pierde su actividad procoagulante, sino que además se vuelve anticoagulante a través de la activación de la proteína C (PC).

El TFPI al expresarse en la superficie endotelial tiene también un efecto anticoagulante y previene la generación de trombina adicional, al formar un complejo con el FXa, FVIIa, y FT, previniendo la participación de estos factores.

Clásicamente se ha entendido la hemostasia en dos fases: La hemostasia primaria que permite la agregación plaquetaria y la hemostasia secundaria que dará como resultado la formación de un coágulo estable de fibrina.

5.1.3 Hemostasia Primaria

Tiene como objetivo la formación de un tapón plaquetario en el vaso lesionado.

Las plaquetas en condiciones normales circulan inactivas en la periferia de los vasos, donde las fuerzas de estrés son mayores. La disrupción del endotelio constituye el estímulo inicial para la adhesión plaquetaria al ser expuesto el colágeno subyacente. Los cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales liberan el factor de Von Willebrand (vWF). En estas condiciones, el dominio A3 del vWF se adhiere al colágeno fibrilar tipo I y III y actúa como intermediario entre el colágeno y la plaqueta. El receptor plaquetario, la glicoproteína Ib α (GPIb α), es el único que no requiere activación previa, y se une al dominio A1 del vWF activando la plaqueta por señales intracelulares. La adhesión de la plaqueta al endotelio induce su activación, reflejada por un cambio en su morfología que pasa de discoidea a una forma más esférica derivada de la formación de pseudópodos. Los fosfolípidos de membrana exponen sus cargas negativas al exterior, y esto permite que se deposite el factor VII, FIX, la protrombina, y el FX en la superficie plaquetaria. También se produce un cambio conformacional en el receptor plaquetario IIb/IIIa que lo vuelve activo y permite la agregación plaquetaria mediante la formación de puentes de fibrinógeno, formando un coágulo hemostático inicial.

Esta activación produce, además, síntesis de Tromboxano A₂ (TxA₂) que induce la vasoconstricción y aumenta la activación plaquetaria y la liberación de gránulos plaquetarios que contienen ADP, serotonina y calcio, partículas con capacidad amplificadora, que atraen y activan nuevas plaquetas.

Existe una serie de mecanismos endógenos que inhiben la activación de las plaquetas:

Secreción de óxido nítrico por las propias plaquetas y prostaciclina y ecto-ADP-asa por el endotelio sano.

El Óxido nítrico (NO) producido por la propia plaqueta impide la agregación plaquetaria y el reclutamiento de nuevas plaquetas para la formación del trombo, a través de distintos mecanismos, como el GMPc. El GMPc previene la activación de las plaquetas a través del aumento indirecto de la concentración de AMPc para inhibir la agregación plaquetaria; la inhibición de la activación de la GPIIb/IIIa y la fosforilación del receptor del TxA₂.

Además, el NO inhibe la exocitosis de los gránulos densos, los lisosomas y los gránulos plaquetarios.(3)

Prostaciclina (PGI₂)

La prostaciclina PGI₂ parece derivar en gran medida de la cicloxigenasa-2 (COX-2) cuya producción es inducida por el flujo sanguíneo laminar en condiciones fisiológicas. Además de inhibir la agregación plaquetaria, antagoniza la vasoconstricción mediada por TxA₂.(4)

Ecto-ADP-asa

La Ecto-ADP-asa degrada el ADP circulante. El ADP se libera de las plaquetas tras la activación de las mismas para reclutar plaquetas adicionales y amplificar la agregación plaquetaria. Para ello se une a dos receptores acoplados a la proteína G, P2Y1 y P2Y12. La activación de P2Y1 conduce a la movilización de calcio, al cambio conformacional de las plaquetas y a la agregación rápidamente reversible; la activación de P2Y12 conduce a la secreción de ADP y a una agregación más estable.

5.1.4 Hemostasia Secundaria

El objetivo es la formación de un coágulo estable de fibrina. Esto es posible gracias a las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos) las cuales proporcionan factores de la coagulación que no están disueltos en el plasma normal y que dan como resultado una superficie fosfolípídica de ensamblaje de complejos enzima-cofactor e interacción con sustratos, que darán lugar a la activación de la trombina, la cual degrada el fibrinógeno en fibrina para formar el coágulo definitivo.

Este poderoso sistema capaz de detener la extravasación de la sangre, es controlado a su vez por un sistema fisiológico de regulación antitrombótica que limita la formación del coágulo y lo disuelven una vez controlado el proceso: la anticoagulación.

Forman parte del sistema anticoagulante las siguientes proteínas: Proteína C y S, Antitrombina III, Cofactor II de la Heparina, el inhibidor del factor tisular (TFPI), la proteína Z, el inhibidor fibrinolítico activado por la trombina (TAFI), las anexinas y el sistema de Fibrinólisis.

Este equilibrio que es perfecto en las personas sanas, puede resultar letal si falla en alguna de sus partes. Si hay un déficit de los factores que intervienen en la coagulación o si el potencial fibrinolítico sobrepasa el de la coagulación, se producirá una hemorragia. Al contrario, si el potencial de coagulación sobrepasa al de fibrinólisis o se produce una disminución de los factores de inhibición de la coagulación, se producirá una trombosis.

5.2 La coagulación desde una perspectiva histórica

5.2.1 Teorías de la Antigüedad

La búsqueda de la vida constituye una de las mayores preocupaciones del ser humano a lo largo de la historia y está presente en las distintas civilizaciones.(5)

En la antigüedad, numerosos intelectuales y científicos han intentado dar respuesta a tal dilema en el origen de la sangre. Fue la observación de la coagulación de la sangre, en el interior de los vasos sanguíneos de cuerpos sin vida, el acontecimiento que despertó la curiosidad para adentrarse en el misterio de dicha búsqueda.

Desde entonces, múltiples teorías han ido surgiendo en un intento de comprender y explicar este sistema vital, un sistema complejo con múltiples interacciones, cuyas interpretaciones han entrañado y entrañan una gran dificultad para el entendimiento, generando que el conocimiento que hoy en día tenemos del sistema de la coagulación, haya sufrido muchos cambios a lo largo de la historia.

No será hasta el Siglo XVIII, cuándo el Francés Jean Louis Petit, en 1731, descubre y describe por primera vez la presencia de coágulos en el interior de los vasos sanguíneos de individuos vivos, deduciendo por tanto la participación de estos en la detención de la hemorragia.

Este hallazgo es de relevante importancia, puesto que, hasta ese momento no se sabía si los coágulos se formaban exclusivamente en el proceso de muerte o si también se presentaban en los vasos sanguíneos in vivo.(5)

Los pensadores antiguos definieron la coagulación de la sangre como un misterio por el cual la sangre líquida se transformaba ante nuestros ojos en un estado sólido en tan solo unos instantes.

Sus ideas tomaron forma en diversas Teorías(6):

Teoría del enfriamiento y del contacto con el aire:

Para los antiguos griegos, Hipócrates (460 a.C), Aristóteles (384 a.C) y más tarde Galeno (Galeno de Pérgamo 129-130 d.c), la coagulación de la sangre se producía a través de la solidificación, por enfriamiento.

Sostenían que el papel del Corazón resulta esencial en el movimiento y en las características de la sangre. Afirmaban que la sangre, al alejarse del corazón perdía su “calor propio” y se enfriaba, y al enfriarse se volvía espesa y se coagulaba, de la misma forma que el agua se transforma en hielo. Así mismo, sugerían que la sangre, al salir de una herida y entrar en contacto con el aire, se enfriaba y solidificaba, deteniéndose así la hemorragia, lo que explicaban como “miedo u horror al vacío”.

Estos conceptos de pensamiento “mágico” no sufrieron cambios durante XV siglos.

En el siglo XVI, el noble Aragonés Miguel Servet (1503-1553) atribuye al movimiento circulatorio de la sangre la propiedad de mantenerla líquida, y explica la formación del coágulo como el cese de este movimiento vital, lo que confiere un sentido mecánico hasta el momento desconocido. Sin embargo, este concepto no se acepta hasta 1628, momento en el que un inglés llamado William Harvey, describe y difunde la teoría de la circulación de la sangre, conocida como *Teoría de la detención del flujo sanguíneo*, teoría reforzada por los descubrimientos de Marcelo Malpighi (1628-1694), que describe por primera vez la red de fibras que constituyen el coágulo, fibras que se mantienen separadas dentro de los vasos gracias al movimiento de la sangre.

Malpighi observa al microscopio la presencia de un tejido fibroso y una red de hilos blancos que configuran una malla como parte de la estructura del coágulo. Descubre en esencia la fibrina. Describe como parte de su teoría, que, al cesar el movimiento de la sangre, dónde debe encontrarse dicha fibrina circulando en forma diminuta, tiene lugar la separación y agregación de sus partes, produciéndose la coagulación.

A mitad del siglo XVIII, el Inglés William Hewson (1739-1774) demostró que la sangre recién extraída de los vasos sanguíneos coagulaba a mayor velocidad y que ésta no se coagula por el enfriamiento sino todo lo contrario, por el calor. En contra de la teoría de Galeno, defendió la idea de que la coagulación puede retrasarse o incluso impedirse en presencia de frío y que es capaz de producirse en ausencia de glóbulos rojos, concluyendo que es una propiedad exclusiva del Plasma. Además, descubrió que podía mantenerse incoagulable al añadirle ciertas sustancias como el sulfato de sodio.

5.2.2 De Virchow a Morawitz

Como ya se ha referido, a principios del Siglo XIX, ya se conocía bien la existencia de la fibrina y el patólogo alemán Rudolph Virchow, de sus estudios y observaciones deduce que la fibrina no existe en los fluidos en estado líquido como se pensaba hasta entonces, sino que debía de tener un precursor de características distintas, para el que, aún sin demostrar su existencia, propone el término de fibrinógeno.

Virchow describe que en el proceso de la coagulación participan 3 elementos básicos cuyo equilibrio es fundamental para el normal funcionamiento de la circulación de la sangre. Estos elementos son: el flujo sanguíneo, el endotelio vascular y la coagulación. Es en este momento donde por primera vez se confiere importancia al endotelio vascular en la coagulación de la sangre y cuándo se entiende la coagulación como un factor importante en el desarrollo de enfermedades como la trombosis y el tromboembolismo.

Según Virchow la formación del trombo es consecuencia de la confluencia de tres sucesos(7):

La presencia de una lesión endotelial, la estasis sanguínea y la presencia de un flujo sanguíneo turbulento.

1. La lesión endotelial produce la exposición de la matriz subendotelial, la liberación de factor tisular, y la adhesión plaquetaria.
2. Alteración en el flujo sanguíneo normal. Un flujo turbulento tiene diversas consecuencias en la coagulación. Por un lado, puede dañar el endotelio lo que en sí mismo supone la activación de la hemostasia primaria. Pero, además, facilita la adherencia de las plaquetas al endotelio, evita la dilución de los factores de coagulación activados por la sangre, y retrasa el flujo de inhibidores de factores de coagulación.
3. Hipercoagulabilidad de la sangre. Por alteración en las vías de la coagulación que predisponen a la trombosis, como mutaciones de Factores de la coagulación, déficit de la proteína C, u otros anticoagulantes, así como otras causas secundarias como la inmovilización prolongada, el uso de anticonceptivos orales y el estado hiperestrogénico del embarazo que pueden estar parcialmente causados por aumento en la síntesis hepática de factores de coagulación y una reducida síntesis de antitrombina III.

En 1861, Alexander Smith demuestra en el laboratorio la naturaleza enzimática de la reacción de la coagulación de la sangre, al mezclar de forma experimental suero y coágulos con alcohol, consiguiendo aislar una sustancia capaz de coagular el plasma a 37 °c. Más tarde, denominaría trombina a esta sustancia. Al mezclar la sangre como tal con alcohol no ocurría lo mismo por lo que dedujo que dicha trombina no existía en la sangre como tal, sino en forma de un precursor. Será Cornelius Pekelhearing quién le dé el nombre de protrombina a este precursor.

A finales de siglo, Olav Hammerstein reconoce el papel del calcio en el proceso de coagulación, observando cómo la velocidad de la coagulación y la cantidad de fibrina generada varían al variar la concentración de calcio.

En este panorama de desconcierto, ante los nuevos descubrimientos florecidos, comienza el siglo XX, arrasando con las distintas teorías hasta ahora concebidas de pensamiento mágico, mecanicistas y vitalistas, a través del desarrollo de conceptos basados en la evidencia química y biológica. A este periodo se le conoce como la Etapa de Oro de la Coagulación. En ella se desarrolla el modelo de la cascada de la coagulación, un modelo clásico que explica de manera general cómo se produce la coagulación de la sangre, integrando todos esos descubrimientos que ven la luz en el siglo XX.

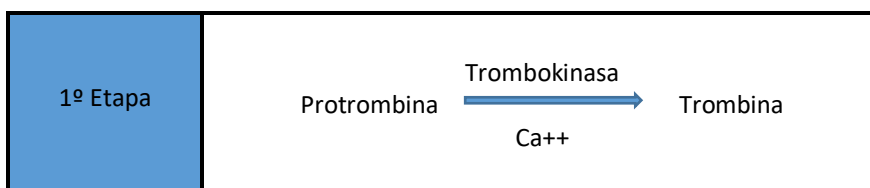
Al principio del siglo XX en 1905, el Ruso Paul Morawitz descubre que, tras producirse una lesión, se libera una sustancia a la sangre necesaria para iniciar la coagulación y procedente del tejido vascular e introduce dos términos nuevos: la trombokinasa para designar a la sustancia activa de los “jugos tisulares” y el trombógeno para designar al precursor de la trombina.

Con estos conceptos propone una nueva teoría reuniendo 4 factores a su parecer esenciales en la coagulación y ya conocidos hasta el momento: fibrinógeno, protrombina o trombógeno, calcio y factor de los tejidos o trombokinasa. Además, describió la existencia de una sustancia en plasma, que modula la trombokinasa y a la que denominó antitrombina. Esta teoría será la base del enorme desarrollo que experimentarán los conocimientos sobre la fisiología de la coagulación en dicho siglo, e incluso en esencia las que actualmente prevalecen y es por ello por lo que se considera a Morawitz el padre de la teoría de la coagulación sanguínea.

Propone que la coagulación de la sangre tiene lugar en dos etapas(6):

1º. Conversión de la protrombina a trombina mediante la acción del factor tisular en presencia de Calcio.

2º. Conversión de Fibrinógeno a Fibrina gracias a la acción de la trombina.



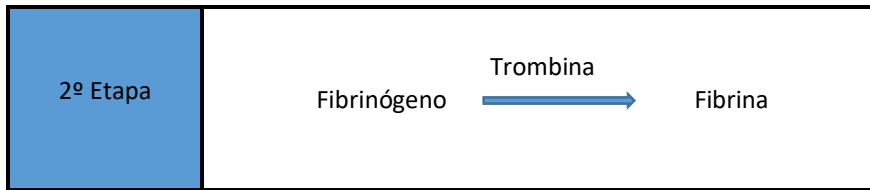


TABLA 1. -TEORÍA DE MORAWITZ.

A finales del siglo XIX, William Howell propone el término de tromboplastina para el factor tisular y su discípulo Mac Lean descubre el anticoagulante, que Howell denominará heparina.

En el siglo XX, y más exactamente en 1941, se les concede el premio nobel a Henrik Dam y Edward A. Doisy por el descubrimiento de la vitamina K como factor liposoluble e indispensable en la coagulación y Armand Quick desarrolla la prueba de laboratorio que reproduce la teoría de la coagulación de Morawitz, que recibe el nombre de tiempo de protrombina(TP) con el que aún se le conoce en nuestros días. En esta prueba añadía extractos de tejido al plasma en presencia de calcio para convertir la protrombina en trombina y esta, a su vez, transformar el fibrinógeno en fibrina.

5.2.3 Factores de la Coagulación

Todos los descubrimientos previos y progresivos en el laboratorio, junto con la identificación del resto de factores implicados en la cascada de la coagulación que se fueron sucediendo durante los años siguientes, permitieron el desarrollo de una teoría que se mantendrá sin cambios durante 4 décadas, conocida como cascada de la coagulación.

A continuación, se describen los factores y cofactores de la coagulación, los cuales recibirán el nombre de sus descubridores generando una gran confusión, hasta que en 1954 se unifique la nomenclatura bajo números romanos.

El número asignado a cada factor corresponde al orden de descubrimiento y no a su sitio de acción dentro de la cascada, aunque a algunos factores plasmáticos no se les ha asignado número romano, como son la precalicreína, calicreína, y el quininógeno de alto peso molecular (CAPM) y otros no existen como el factor VI.

Estos factores son zimógenos, es decir precursores enzimáticos inactivos que no catalizan ninguna acción. Para activarse, necesitan sufrir un cambio bioquímico estructural que origine un centro activo que pueda llevar a cabo su acción catalítica.

Son sintetizados en el hígado y se clasifican de acuerdo con sus propiedades generales. (8)

Factores dependientes de la vitamina K:

Estas proteínas incluyen a los factores II, VII, IX y X, así como a las dos proteínas reguladoras proteína C y proteína S. Contienen de 10 a 12 residuos Glu, los cuales son carboxilados a ácido-carboxiglutámico y, en presencia de vitamina K, constituyen el nexo de unión del calcio, necesario para la interacción de estas proteínas vitamina K dependientes con membranas plaquetarias.

Este dominio de ácido-carboxiglutámico tiene 3 funciones de gran importancia fisiológica: 1) la activación de la proteína a través de la carboxilación de sus residuos de ácido glutámico; 2) favorecer la unión con iones de calcio y otros cofactores para catalizar las reacciones de proteólisis; 3) facilitar la interacción de los fosfolípidos de carga negativa para aumentar la actividad proteolítica de la proteasa.

Proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de la vitamina K:

En ausencia de vitamina K estos factores son sintetizados, pero están incompletos. Carecen de la unión de calcio al ácido -carboxiglutámico y en el plasma se encuentran como factores no funcionales, ya que son incapaces de unirse adecuadamente a los iones calcio. Estos factores son conocidos como proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de la vitamina K (PIVKA)

Cofactores.

Se dividen en dos grupos:

-Pro- cofactores plasmáticos: Se incluyen los factores V y VIII y el CAPM.

Los dos primeros tienen propiedades bioquímicas y estructurales similares, son sintetizados como una sola cadena molecular con tres dominios A, un gran dominio B y un par homólogo de dominio C.

El FV circula en plasma como una proteína monomérica, y el FVIII circula con el vWF y al activarse se disocian por proteólisis de uniones peptídicas. Ambos son sintetizados como procofactores y, al ser activados por la trombina, se convierten a cofactores formando parte de los complejos X-asa (FVIII) y II-asa (FV) sobre la superficie plaquetaria; otra posibilidad de activación del FV es por parte del FXa. El 25% del FV se encuentra en los α -gránulos de la plaqueta unido en complejo a una proteína multimérica, llamada multimerina, y es liberado en forma de procofactor.

El CAPM es una proteína plasmática de la familia de las alfa-globulinas que participa en la iniciación de la coagulación de la sangre, y en la generación del vasodilatador bradiquinina por medio del sistema caliceína-cinina. Esta proteína se encuentra inactiva hasta que se adhiere al endotelio lesionado en la ruta de activación de contacto o ruta intrínseca. Es decir, actúa como cofactor para la activación de la caliceína y el factor XII. Es necesaria también para la activación de factor XI por medio del factor XIIa.

-Pro-cofactores celulares: Factor tisular (FT) y trombomodulina(TM)

El FT es el único factor de la coagulación que no se encuentra normalmente en la circulación o en contacto con ésta y no requiere ningún proceso para su actividad, tan sólo se necesita el contacto con el FVII.

Se ha informado que los factores VII y VIIa se unen al FT con la misma constante de disociación, por lo que el FVII se distingue de otros zimógenos.

La TM se expresa sobre células del endotelio vascular; de los cofactores es el único que participa como anticoagulante, activando a la proteína C.

Factor	Nombre	Acción
I	Fibrinógeno	Se convierte en fibrina por acción de la trombina.
II	Protrombina	Se convierte en trombina por acción del FXa.
III	Tromboplastina o Factor tisular	Liberada ante lesión celular, se combina con FVII para activar al FX.
IV	Ion Calcio	Necesario para la unión de FII,VII,IX,X a fosfolípidos de membrana.
V	Proacelerina	Es activado por la trombina y se adhiere en la plaqueta junto con el FXa y Ca ⁺ para convertir la protrombina en trombina. La deficiencia del factor V conlleva a una predisposición a las hemorragias, mientras que algunas mutaciones (en particular el factor V Leiden) predisponen a trombosis.
VII	Proconvertina	Se une al FIII o FT y activa al FX.
VIIIC	Factor Antihemofílico	Indispensable para la acción del factor X (junto con el IXa). Su ausencia produce hemofilia A.
VIIIR	Factor Von willebrand	Responsable de la adhesión plaquetaria, mediante la unión del factor VIII:C a plaquetas. Su ausencia causa la Enfermedad de Von Willebrand.
IX	Factor Christmas	Su ausencia produce hemofilia B.
X	Factor Stuart Power	Hidroliza la protrombina a trombina activado por el complejo IXa-VIII-Ca ²⁺ en la vía intrínseca o por VII-III-Ca ²⁺ en la extrínseca.
XI	Tromboplastina Plasmática	Activa al FIX. Convertido en la proteasa XIa por acción del factor XIIa.
XII	Factor Hageman	Activa al FXI. Se activa en contacto con superficies extrañas por medio de

		calicreína asociada a cininógeno de alto peso molecular.
XIII	Pretransglutaminasa o Factor Laili-Lorand.	Forma enlaces entre los filamentos de fibrina estabilizándolos, es activada por acción de la trombina.

TABLA 2.- FACTORES DE LA COAGULACIÓN.

5.3 Fisiología de la coagulación y anticoagulación

5.3.1 De la cascada de la coagulación al modelo celular

En 1964 Oscar Ratnof en Estados Unidos y Robert Mac Farlane en Inglaterra, desarrollan esta famosa teoría basada en un conjunto de reacciones enzimáticas secuenciales en forma de cascada, en las que el producto de una reacción activa al siguiente. Estos productos enzimáticos reciben el nombre de factores de la coagulación, proteínas con características especiales.

Según esta teoría, la coagulación es desencadenada a través de dos vías, en principio independientes entre sí, que convergen en el factor X activo, lo que se denominó vía común.

La vía extrínseca, iniciada por el factor tisular en respuesta a la lesión de un vaso, y la vía intrínseca iniciada en la propia sangre, de origen endógeno, como consecuencia de un traumatismo producido por la misma sangre o exposición del colágeno de la pared al flujo sanguíneo.

Por otra parte, el papel de la plaqueta y el proceso de agregación plaquetaria se consideraba un suceso independiente.

A través de estas dos vías independientes entre sí, la coagulación de la sangre se produce en tres pasos fundamentales:

1. En respuesta a la ruptura del vaso (vía extrínseca) o a la lesión endógena de un vaso sanguíneo (vía intrínseca) se forman unas sustancias, que dan como resultado final la formación del complejo activador de la protrombina.
2. El complejo activador de la protrombina cataliza la transformación de la protrombina en trombina.
3. La trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en una malla de fibrina, que atrapa distintas células sanguíneas como plaquetas, eritrocitos y plasma para formar el coágulo.

A continuación, se detallan ambas vías con más detenimiento:(2)

Vía extrínseca:

Comienza cuando la pared vascular o un tejido extravascular sufren un traumatismo y se desencadenan las siguientes reacciones:

1. Liberación de factor tisular o tromboplastina tisular(FIII). El tejido lesionado libera un complejo llamado tromboplastina tisular. Este está constituido por fosfolípidos de membrana de los tejidos dañados y un complejo lipoproteico que actúa como enzima proteolítica.

2. Activación del factor X para formar factor X activado. La tromboplastina tisular se combina con el factor VII de la coagulación y en presencia de los fosfolípidos de los tejidos dañados y de iones calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar factor X activado. El FVII se produce en el hígado y forma parte de los factores dependientes de vitamina K. Conocido como proconvertina se le considera la pieza clave de la activación de la hemostasia, junto con su cofactor, el factor tisular. La mayor parte del factor VII se encuentra en la sangre en forma de zimógeno y sólo un 1 % circula de manera activa. Es inhibido principalmente por TFPI y en menor medida por la antitrombina III.

3. Formación del complejo activador de la protrombina. El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares liberados, que forman parte de la tromboplastina tisular y con el factor V para formar el complejo llamado activador de la protrombina, que actúa como una proteasa degradando la protrombina para formar trombina. La trombina cuando está ya en cantidad suficiente, cataliza la formación de fibrina a partir de fibrinógeno y en esta fase también activa el FXIII que estabiliza el coágulo de fibrina y cataliza su polimerización que resulta en una matriz insoluble de fibrina.

Vía intrínseca:

Los componentes de la ruta intrínseca incluyen los factores XII (factor de Hageman), XI, la procalicreína (factor de Fletcher) y el CAPM. El origen de esta vía que se inicia con la activación del FXII puede deberse a 3 mecanismos: liberación de tromboplastina tras la lesión de la pared vascular producida por la propia sangre, exposición del colágeno de la pared del vaso y contacto con la sangre del mismo, o tras el contacto con superficies extrañas como vidrio o polvo in vitro. El proceso se interpretaba que ocurría mediante la siguiente cascada de reacciones:

1. Activación del factor XII. Debido al traumatismo el factor XII se activa y forma una enzima proteolítica llamada factor XII activado. Además, el traumatismo sanguíneo daña las plaquetas, por lo que se liberan fosfolípidos plaquetarios que contienen una lipoproteína llamada factor III plaquetario, que interviene en las reacciones de coagulación posteriores.

2. El factor XII activado actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo. Este segundo paso de la vía intrínseca requiere la presencia de cininógeno y calicreína.

3. El factor XI activado actúa enzimáticamente sobre el factor IX para activarlo.

4. El factor IX activado junto con el factor VIIIa, los fosfolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas dañadas, activan al factor X. Este último paso de la vía intrínseca es idéntico y común con la vía extrínseca, es decir, el factor Xa junto con el factor Va y con los fosfolípidos plaquetarios o tisulares y Ca^{2+} para formar el complejo activador de la protrombina y producir trombina que a su vez generará fibrina tal como se ha explicado anteriormente.

Se requieren varias sustancias para el funcionamiento adecuado de la cascada de coagulación:

-Calcio y fosfolípidos de superficie de membrana: permiten que los complejos tenasa y protrombinasa se ensamblen. El calcio media la unión de los complejos a las superficies de

fosfolípidos de las plaquetas por medio de los residuos gamma carboxilo terminal en los FXa y FIXa.

-Vitamina K: es un factor esencial de la enzima gamma-glutamylcarboxilasa que añade los grupos carboxilo a los residuos de ácido glutámico presentes en los factores II, VII, IX y X, como así también a la proteína S, proteína C, y proteína Z. Estos grupos carboxilo son fundamentales para unirse a los fosfolípidos, y por lo tanto de participar eficientemente en la cascada de coagulación. Al añadir los grupos gama carboxilo, la propia vitamina K resulta oxidada; y otra enzima la vitamina K epóxido reductasa (VKORC) reduce a la vitamina K de nuevo a su forma activa.

La VKORC constituye la diana farmacológica de los anticoagulantes warfarina y cumarínicos como acenocumarol y dicumarol. Estos producen un déficit de vitamina K bloqueando a la VKORC, y por lo tanto inhibiendo la maduración de los factores de coagulación. La malabsorción de vitamina K, o un fallo en el metabolismo, conducen a la formación de PIVKA, factores de coagulación que carecen total o parcialmente de los residuos gamma carboxilo, lo que afecta su capacidad funcional.

Estas reacciones consiguieron demostrarse en el laboratorio mediante la determinación del TP, que valora la vía extrínseca y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), que valora la vía intrínseca, dos pruebas que permiten a día de hoy monitorizar la hemostasia.

El modelo clásico de la cascada de la coagulación supuso un gran avance, hasta el punto que esta teoría estuvo presente durante casi 40 años. Sin embargo, al contemplar dos vías independientes entre sí, no permitía explicar los procesos fisiopatológicos que ocurren cuando se produce una lesión vascular in vivo, aunque si era útil para entender las pruebas empleadas en el laboratorio.

Según este modelo de cascada, el déficit de uno de los factores iniciales en la cascada debería producir mayor tendencia al sangrado que uno más abajo en su activación y como ambas vías eran independientes hasta confluir en una vía común, el fallo de una de ellas debería ser compensado por la otra.

Se observó que los déficits de los factores de la coagulación de la vía intrínseca que prolongan el TTPA no conllevan el mismo riesgo hemorrágico, así como que el déficit de los factores XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular no incrementaban el riesgo de sangrado, sino incluso que primaban las complicaciones trombóticas. Esto cuestionó enormemente el papel del FXII y la vía intrínseca. Otra observación de gran importancia fue que las deficiencias del factor XI se traducían en grados variables de tendencia al sangrado, mientras el déficit de otros factores como el VIII y el IX (hemofilia A y hemofilia B) generaban un aumento importante en la tendencia al sangrado, es decir cada uno de estos déficits se presentaban de formas muy variables clínicamente en cuanto a gravedad y esto no era posible demostrarlo o reflejarlo a través del TTPA.(9)

Con el tiempo surgen otros interrogantes que no se consiguen explicar con el concepto de la cascada de la coagulación, como que la ausencia de factor VIII a o IXa era incompensable a pesar de la activación del FX por el FVII+FT. Es decir que el factor VII era insuficiente para controlar la hemorragia en los pacientes afectos de hemofilia A o B. Lo que hace sospechar que quizás ambas vías no sean tan independientes y estén interrelacionadas entre sí.

En la práctica, resulto imposible imitar in vitro, ciertas reacciones de la coagulación al no contar con el medio de superficie celular necesario para llevar a cabo la activación de ciertos factores claves.

Esto, sumado al desconocimiento del papel, que el resto de componentes sanguíneos tenían en ese proceso, condujeron a nuevos investigadores en el siglo XXI a iniciar estudios experimentales que permitan desarrollar conceptos fisiológicos basados en la realidad in vivo. Es así como surgen nuevas propuestas como el modelo celular actualmente aceptado, en un intento de dar respuesta a los dilemas planteados.

Teoría del Modelo Celular

Desarrollado por Maureane Hoffman en 2003, este nuevo modelo basado en la célula, es más acorde con los mecanismos que tienen lugar in vivo y entiende la coagulación como un único proceso que puede explicarse en tres etapas interrelacionadas entre sí, que se focalizan en las superficies de membrana celulares. Describe dos células indispensables en este sistema: los fibroblastos y las plaquetas.

-Fibroblastos y músculo liso sub-endotelial: su importancia radica en que contienen el factor tisular. Algunas células circulantes también contienen FT (monocitos y células tumorales) pero en condiciones normales está inactivo y no interfieren en la coagulación.

-Las plaquetas: suponen la superficie de ensamblaje más eficaz para la formación de trombina, pero no juegan ningún papel en el inicio de la coagulación, ya que carecen de factor tisular.

La interacción de los distintos factores que intervienen en la coagulación y su activación de las superficies celulares es lo que hace posible la coagulación. Este proceso se explica en tres etapas que ocurren simultáneamente: Fase de iniciación, Fase de amplificación y Fase de propagación.

Fase de iniciación

Comienza con la lesión de la pared vascular, que permite el contacto entre las células que contienen el FT y el FVII circulante.

El FT o FIII es una glicoproteína transmembrana que actúa como receptor para el FVII (producido a nivel hepático y dependiente de la vitamina K). Las células que contienen el FT en condiciones normales, fibroblastos y músculo liso subendotelial, están localizadas fuera del endotelio, lo que previene la iniciación de la coagulación si el flujo es normal y el endotelio está íntegro. El FT también se expresa en el endotelio ante ciertos estímulos inflamatorios y sepsis, mediados por CD40L, citocinas inflamatorias y LDL.

Si se lesiona la pared vascular, las células subendoteliales que contienen FT entran en contacto con el plasma y se inicia el proceso de generación de trombina al unirse con el FVII creando el complejo FT/FVIIa, principal iniciador de la hemostasia. Además, el colágeno del endotelio lesionado, activa y acumula las plaquetas circulantes.

Durante la fase de iniciación, el complejo FT/VIIa activa más FVII, así como FIXa y FXa, los cuales desempeñan distintos papeles.

El FIXa migra y se une a las plaquetas y actúa como estímulo para la producción de pequeñas cantidades de trombina en la superficie de plaquetas activadas. Esto es posible ya que no es inhibido por TFPI, aunque si se inhibe, lentamente por ATIII. No juega un papel importante durante la iniciación, pero si en la amplificación. De esta forma, la única fuente efectiva de factor Xa para el ensamblaje de la protrombinasa plaquetaria la constituye el complejo IXa/VIIIa plaquetario el cual fomenta una generación explosiva de trombina y un coágulo estable de fibrina.(10)

El FXa es necesario para la activación plaquetaria. Tiene dos fuentes de activación: el complejo factor VIIa/FT y el complejo IXa/VIIIa.

Tras la activación por el complejo factor VIIa/FT se queda sobre las células que contienen el FT. Esto es así porque el FXa no puede viajar ya que el TFPI y la ATIII rápidamente lo inhiben. El FXa activa el FV y FVIII.

El complejo FXa/FVa, en la membrana celular de las células que contiene FT, produce pequeñas cantidades de trombina que por sí misma de momento no es suficiente para formar un tapón hemostático eficaz, pero que es clave en la producción de mayores cantidades de trombina en las fases posteriores.

El factor XI puede ser activado por pequeñas cantidades de trombina que se generan durante la fase de iniciación, el cual a su vez activa el factor IX. El factor Xa puede entonces ser fabricado por el complejo tenasa, llevando a un incremento en la generación de trombina. Es decir, el factor XIa actúa realmente como un amplificador en la producción de trombina y por tanto su déficit tiene poca relevancia clínica ya que en ausencia del factor XI, los complejos tenasa y protrombinasa se forman igual en la superficie de la plaqueta y son funcionales produciendo suficiente trombina para una hemostasia efectiva.

Por esta razón la falta de factor XI puede resultar en un trastorno leve o incluso clínicamente inaparente.(11)

La activación del factor XI en células endoteliales puede ocurrir en el plasma normal o en plasma deficiente de factor XII, pero no en plasma deficiente de precalicreína, y parece ocurrir por un mecanismo similar a la activación de la precalicreína, que requiere la presencia de CAPM y Zn, que es independiente de la auto-activación, la α -trombina o el factor XIIa.(12)

La precalicreína y el FXI circulan en la sangre formando complejos independientes con el quinínogeno de elevada masa molecular. Estos complejos FXI-CAPM y precalicreína-CAPM permiten su unión a las superficies de membrana, llevando a estos zimógenos al lugar de la herida y en proximidad directa con el FXII. El FXIIa unido a la membrana activa la precalicreína para producir calicreína, así como al FXI que está unido a la membrana para dar FXIa.

La calicreína a su vez actúa catalíticamente sobre FXII para dar FXIIa, una enzima mucho más activa cerrando un mecanismo de retroalimentación. Además, activa el FVII y el plasminógeno. La calicreína constituye un importante mediador de la inflamación y de la coagulación sanguínea y se considera la enzima clave del sistema de contacto de fases.

Se ha visto que en las células endoteliales la activación de la precalicreína inicia el sistema, contrario a lo que ocurre en superficies artificiales, donde inicia el sistema la activación del factor XII, lo que sugiere una nueva función de la precalicreína en las membranas biológicas.(12)

Fase de Amplificación

En esta fase la célula fundamental es la plaqueta. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, en lugares donde se ha expuesto el FT, gracias al factor de Von Willebrand. El vWF circula en sangre unido al FVIII en condiciones fisiológicas. La pequeña cantidad de trombina liberada en la fase de iniciación, activa el FVIII fragmentándolo, y liberando como consecuencia el vWF, permitiendo este último servir para la adhesión plaquetaria.

Las pequeñas cantidades de trombina generada en la fase anterior, junto con el calcio sanguíneo, y los fosfolípidos plaquetarios, activan los factores V, VIII, y XI que se ensamblarán en la superficie de la plaqueta activada en la siguiente fase.

Esta fase se acaba cuando el factor Va y el VIIIa se unen a la membrana celular de una plaqueta activada para poder formar los dos complejos que iniciarán la siguiente fase.

Fase de Propagación

Se conoce como “explosión de trombina”. Consiste en el reclutamiento de plaquetas y aumento de la producción de trombina en cantidad suficiente para formar un coágulo estable.

Para ello en esta fase se crean dos complejos en la superficie celular de la plaqueta, conocidos como complejos iniciadores de la propagación:

-Complejo tenasa (VIIIa/IXa, Ca⁺⁺, y fosfolípidos) el cual cataliza la conversión del factor Xa.

-Complejo protrombinasa (Xa/Va, Ca⁺⁺ y fosfolípidos) cataliza la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina. Esta trombina generada, activa al factor XIII (estabilizador de la fibrina) y al inhibidor fibrinolítico TAFI. Este inhibidor fibrinolítico es la enzima responsable de la transformación de fibrinógeno a fibrina, necesarios para la formación de un coágulo de fibrina que sea resistente a la lisis.

Durante esta fase se demuestra el papel fundamental de los FVIII y IX y como un fallo a este nivel no puede ser compensado por FVII/Ft tal y como se creía según el antiguo modelo de la cascada de la coagulación.

Las deficiencias de factor VIII (hemofilia A) o de factor IX (hemofilia B) conducen a una diátesis hemorrágica grave en dependencia del nivel del factor, debido a que cuando el complejo activador del factor X plaquetario no se encuentra formado, las cantidades de factor Xa que alcanzan la superficie plaquetaria son insuficientes para fomentar la generación de trombina en cantidades efectivas lo que da como resultado la formación de fibrina deficiente, provocando que la coagulación sea mucho más prolongada y el coágulo más inestable.

La trombina es considerada la enzima principal de la coagulación, que hace posible la formación del coágulo estable de fibrina a través de: la activación de las plaquetas, la activación de los factores de la coagulación: V, VIII, XI y XIII, así como la activación final del TAFI.

Con esta teoría, se explican, por tanto, varios procesos fundamentales que rompen el modelo clásico de la cascada de la coagulación. Estos descubrimientos son:

-La certeza de que la hemostasia in vivo es desencadenada por la formación del complejo FT/FVIIa.(13)

-El complejo FT/FVII activa no solamente al factor X sino también al IX, llegándose a la conclusión de que la vía extrínseca es la de mayor relevancia fisiopatológica in vivo y que ambas vías forman parte de un mismo proceso.(9)

-La comprobación de que el déficit de los factores XII, precalicreína y CAPM no incrementaban el riesgo de sangrado, sino incluso que primaban las complicaciones trombóticas y por tanto la escasa relevancia de la vía intrínseca en el inicio de la coagulación y la comprensión de que esta vía y el factor XII son más bien un enlace de la coagulación con los procesos de activación del complemento y la cascada de la inflamación y no cumplen un rol central en la coagulación.(14)

5.3.2 Sistema Anticoagulante

Para mantener la hemostasia el sistema de la coagulación debe estar a su vez perfectamente regulado por otro sistema, evitando por un lado la generación de grandes cantidades de trombina que provoquen un taponamiento masivo de los vasos sanguíneos cuándo se pone en marcha la hemostasia o el inicio de la hemostasia en ausencia de lesión endotelial y por otro lado que permita la disolución del coágulo una vez controlada la hemorragia. De lo contrario podría resultar un proceso explosivo que conduciría de no controlarse a trombosis, y daño tisular.

Este proceso es posible en primer lugar gracias a un sistema anticoagulante del que forman parte varias proteínas naturales presentes a nivel del endotelio vascular y, en segundo lugar, gracias al sistema de fibrinólisis.

Anticoagulantes naturales

Tiene como objetivo prevenir el inicio patológico de la coagulación en el endotelio sano, así como controlar una respuesta exagerada de la coagulación, una vez iniciada, limitando la formación del coágulo a la región dañada. Este sistema lo integran fundamentalmente: el inhibidor del factor tisular, la antitrombina y el sistema de la proteína C y S y la proteína Z, principalmente. Otras anti-proteasas sanguíneas con acción anticoagulante son el inhibidor esterasa C1, el cofactor II de la heparina, la alfa-1 antitripsina.

-El polipéptido inhibidor del Factor tisular (TFPI): Es un polipéptido de cadena única, producido a nivel de las células endoteliales y pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas tipo Kunitz. No hay descritos déficits de TFPI en humanos. En condiciones basales la mayoría del TFPI, circula asociado con lipoproteínas, y sólo un 8% del mismo circula en el interior de las plaquetas y posiblemente este es liberado por las plaquetas activadas en el sitio de la lesión, lo que contribuye a elevar sustancialmente su concentración local. Sus niveles plasmáticos se multiplican tras la infusión de la heparina.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir al factor X, y al complejo FVIIa/FT impidiendo la fase inicial de la coagulación.

La inhibición del factor X es directa, mientras que la inhibición del factor VIIa requiere de la presencia simultánea de factor Xa y procede en 2 etapas: en la primera se forma el complejo factor Xa-TFPI, y en una segunda etapa se une con el complejo factor VIIa/FT y forma un

complejo cuaternario factor Xa-IVFT-VIIa-FT. A concentraciones suprafisiológicas, el TFPI inhibe al complejo factor VIIa-FT en ausencia de factor Xa.

-La antitrombina III (ATIII): es el inhibidor más importante de la coagulación. Es una glicoproteína de 60KDa miembro de la familia de inhibidores de serín proteasas conocida como Serpinas, producida en el hígado y cuya actividad resulta independiente de la vitamina K. Su papel fundamental es inhibir a todos los factores de la coagulación con acción de serinproteasas: IX, X, XI, XII y trombina (FII), en el endotelio lesionado en un intento de controlar la propagación exagerada de la coagulación.

La ATIII circulante resulta relativamente ineficaz. Fisiológicamente es activada por un glicosaminoglicano de origen endotelial conocido como heparán sulfato a través una secuencia de pentasacáridos y farmacológicamente es activada por la heparina. El Fondaparinux® es una heparina de bajo peso molecular que representa la versión farmacológica de esta secuencia de pentasacáridos.

Toda la superficie luminal del sistema vascular está tapizada por células endoteliales que están por tanto recubiertas con AT activada y preparadas para inactivar rápidamente cualquier exceso de trombina en la circulación general. El éxito de este sistema se basa en su gran superficie.

La ATIII neutraliza a la trombina por formación de un complejo estequiométrico entre 2 componentes que interaccionan entres si, un residuo Arg del centro reactivo de la ATIII y de un residuo Ser del centro activo de la trombina.

La formación del complejo ATIII-trombina ocurre a una velocidad relativamente lenta en ausencia de heparina. Sin embargo, cuando el polisacárido está presente, se enlaza con residuos Lys en la ATIII, lo que produce un cambio conformacional en esta proteína, que le permite su unión a la proteasa y se acelera de forma dramática la velocidad de formación del complejo ATIII-trombina-heparina. Una vez formado este complejo, la heparina se disocia del mismo y se une con otras moléculas de ATIII, y el complejo trombina- ATIII es eliminado entonces de la circulación. Este proceso ocurre de forma similar para XIIa, XIa, IXa, Xa, lo que hace del mecanismo ATIII-heparina la vía principal de neutralización de la mayoría de los factores activados, excepto el factor XIIa, en el cual el mecanismo principal de inhibición lo lleva a cabo el inhibidor del componente C1 del complemento.

-El sistema de la proteína C y Proteína S:

La proteína C es una proenzima vitamina K dependiente, sintetizada en el hígado, que se encuentra normalmente en el plasma ejerciendo su actividad anticoagulante.

Se activa tras una unión de gran afinidad de la trombina a un receptor llamado trombomodulina. Esta unión no genera un cambio conformacional, sino que induce un cambio en la especificidad del sustrato de la trombina, de tal manera que pierde todas sus funciones procoagulantes y adquiere capacidades anticoagulantes mediante la activación de la proteína C presente en las células endoteliales intactas. La activación de la proteína C, impide la generación de nuevas moléculas de trombina al escindir irreversiblemente el FVa y el FVIIIa inactivando el complejo protrombinasa y tenasa respectivamente. A su vez la proteína C circulante se une a otro receptor endotelial (EPCR), que la orienta al complejo Trombina-trombomodulina aumentando su activación.

Es decir, la trombina es capaz de autoregularse, desempeña tanto funciones anticoagulantes como procoagulantes, dependiendo de la proteasa diana y de la presencia de cofactores específicos.

La PCa inactiva al factor Va por ruptura en la posición Arg 506, lo que resulta en una rápida pero incompleta pérdida de actividad esencial para la exposición y escisión de los siguientes, Arg 306 y Arg 679, lo que ocasiona una inactivación completa. Se ha observado que este complejo inactiva mejor el FVa en la superficie de endotelio que en la superficie plaquetaria, esto significa que la proteína C activada (aPC) puede inhibir el FVa en un endotelio normal pero no lo bloqueará si se encuentra sobre una plaqueta activada.(11)

El factor V Leyden, es el nombre que recibe el factor V de la coagulación, en el que un residuo de arginina de la posición 506 es reemplazado por glutamina, convirtiéndolo en un factor no susceptible de ser escindido por la proteína C activada y, por tanto, se inactiva más lentamente, confiriendo a la sangre un estado de hipercoagulabilidad.

El factor VIII se escinde primero en Arg 336 y posteriormente en Arg 562 por la proteína C activada.

La proteína C es a su vez inhibida por el Inhibidor de la proteína C (PCI): es una proteína de unión a heparina que inhibe múltiples proteasas, incluyendo la PC activada, la trombina libre y trombina unida a trombomodulina.

La proteína S actúa como un cofactor que aumenta hasta 10 veces la afinidad de la proteína C por la membrana, ya que acelera la ruptura en la posición Arg306 sin modificación significativa de la velocidad de ruptura en la posición Arg506. Esto se debe a que tras el enlace entre la PS y la aPC, disminuye en 1nm la distancia del centro activo de la aPC a la superficie de la membrana.(12)

Otras acciones de la PS son bloquear el factor Xa impidiendo que proteja al factor Va de la inactivación por la aPC y, además, junto con el factor Va, potenciar la capacidad de la aPC de inactivar al factor VIIIa.(12)

Además, el complejo de proteína C /proteína S favorece la fibrinólisis al inactivar un importante inhibidor de la fibrinólisis: el inhibidor del activador del plasminógeno

También se ha visto que el factor V estimula la degradación del factor VIII a, demostrando que el factor V no solo tiene actividad procoagulante sino también anticoagulante, como la trombina. La actividad que ejerza el factor V, va a depender de las modificaciones proteolíticas que sufra por la trombina y /o el factor X, si estos son generados a nivel del endotelio lesionado, el factor V se transforma en factor Va procoagulante, sin embargo, si son generados en vasos intactos el factor V es convertido en factor V anticoagulante.(15)

-Proteína Z: es una proteína plasmática dependiente de la vitamina K, que sirve como cofactor para la inhibición del factor Xa por el inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína Z (ZPI). La PZ circula en plasma en un complejo con ZPI. La inhibición del factor Xa por ZPI en presencia de fosfolípidos y Ca^{++} aumenta 1000 veces por PZ. En ausencia de cofactores, el ZPI inhibe además al FXIa y su inhibición puede acelerarse dos veces mediante su unión a heparina.

-Inhibidor de la esterasa C1: miembro de la familia SERPIN, se sintetiza en el hígado. Inhibe C1, FXIIa, FXIa y PK. Aunque su deficiencia no supone un estado clínico de hipercoagulación.

-Alfa1-antitripsina: Su diana fisiológica es la elastasa de neutrófilos, pero también inhibe a la proteína C activada (aPC) de forma independiente de la heparina. En términos generales, no se da mucho valor a su contribución en la coagulación. Destaca una variante de esta, llamada Pittsburgh que es un potente inhibidor de diversas serinproteasas de la cascada de la coagulación, especialmente de la trombina y de la aPC.

-Cofactor II de heparina (CIIH): Inhibe a la trombina en presencia de diferentes moléculas polianiónicas incluyendo a la heparina, heparán sulfato y dermatán sulfato. De hecho, el 20-30 % de la inhibición de la trombina en la coagulación es mediada por el CIIH.(2)

Fibrinólisis

Tiene como objetivo eliminar o disolver los coágulos intravasculares una vez que la hemostasia ha resultado eficaz, poniendo fin al proceso e impidiendo la trombosis. Esta acción la lleva a cabo una enzima, la plasmina, una proteasa que degrada los residuos de lisina y arginina en el extremo carboxilterminal de la región triple hélice de los monómeros de fibrina lo que da como resultado, PDF y Dímero-D, provocando la disolución del coágulo. Además, escinde el fibrinógeno y ciertos factores de coagulación.

La plasmina se forma a partir de un precursor inactivo, el plasminógeno, por acción de dos activadores de este último que producen un corte proteolítico: t-PA (Activador del plasminógeno tipo tisular) y el u-PA (Activador tipo urokinasa del plasminógeno). El plasminógeno, se considera el zimógeno central del sistema fibrinolítico, contiene sitios específicos de unión a la lisina, que median la interacción con su objetivo, la fibrina y con su principal inhibidor, la alfa-2-antiplasmina. Los productos de degradación del fibrinógeno, PDF y Dímero-D, constituyen a su vez los sitios de unión para el t-PA y el plasminógeno, amplificando enormemente la cascada de fibrinólisis.

-Activador de plasminógeno de tipo tisular: la molécula de t-PA es predominantemente una enzima de células endoteliales. Su liberación es estimulada por una variedad de sustancias que incluyen trombina, serotonina, bradiquinina, citoquinas, o estímulos como el ejercicio físico o la oclusión de un vaso. En plasma circula como un complejo con su inhibidor natural el Inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) y es rápidamente eliminado por el hígado.

Tanto el t-PA como el plasminógeno se unen a la fibrina mediante el reconocimiento de los residuos de lisina en el coágulo. Cuando ambos coinciden sobre la fibrina, la interacción de unión alinea el t-PA y el plasminógeno en la superficie del coágulo, de modo que la eficiencia catalítica del t-PA se multiplica varios cientos de veces, y se produce la conversión de plasminógeno a plasmina.

-El Activador tipo urokinasa del plasminógeno o u-PA, también llamado urokinasa, es el segundo activador fisiológico del plasminógeno. Está presente en alta concentración en la orina. Mientras que el tPA es en gran parte responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la urokinasa es el principal activador de la fibrinólisis en el compartimento extravascular. Se forma a partir de la prouroquinasa, inducida por Factores de contacto a nivel de muchos tipos celulares y se convierte en uroquinasa por acción de la plasmina; En condiciones normales tiene un bajo nivel

de actividad proteolítica a menos que esté expuesta a la fibrina que convierten la prouroquinasa en U-PA.

Antifibrinólisis

La actividad de la plasmina, no está regulada sólo por los dos activadores del plasminógeno, sino que existen también unos inhibidores capaces de originar la detención de la fibrinólisis. Son el PAI, la alfa-2 antiplasmina y el TAFI.

Cuándo estos activadores superan los mecanismos inhibidores de activación del plasminógeno se inicia la fibrinólisis (4) y al revés, cuándo los inhibidores superan a los activadores, se detiene el proceso, limitándose la fibrinólisis y prolongándose el proceso de coagulación.

-PAI-1: Inhibidor del activador de plasminógeno-1: Su función es inhibir al t-PA. Es la principal serpina fibrinolítica sintetizada en las células endoteliales, plaquetas y otras células mesenquimales que rodean la vasculatura, así como en el hígado. La liberación de PAI-1 por las plaquetas activadas puede contribuir a la resistencia relativa de los trombos arteriales ricos en plaquetas a la trombólisis.

-PAI-2: Inhibidor del activador de plasminógeno-2: De origen placentario y cuyos niveles aumentan considerablemente durante el embarazo. Es menos efectivo como inhibidor del plasminógeno que PAI-1. PAI-3, este último con menor actividad antifibrinolítica.

-El principal inhibidor fisiológico de la plasmina es la Alfa-2 antiplasmina, la cual inhibe rápidamente a la plasmina limitando el proceso y evitando una fibrinólisis excesiva. La alfa-2-antiplasmina es secretada por el hígado y también está presente en las plaquetas. Su función es hacer que los trombos sean resistentes a la plasmina al formar complejos con ella. La plasmina liberada en la circulación se inactiva rápidamente por la alfa-2-antiplasmina y a nivel del coágulo puede ser concentrada por el FXIIa, dónde entra en contacto con la plasmina inhibiéndola. Sin embargo, la alfa-2-antiplasmina está presente en concentraciones más bajas que el plasminógeno y, por lo tanto, puede agotarse mientras la plasmina continúa generándose.

Aunque en menor medida, también participa en la regulación negativa de la plasmina, el TAFI.

-TAFI o Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, elimina residuos de lisina y arginina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno a la misma y por tanto impide la formación de la plasmina y la ulterior degradación del coágulo. Poniendo fin al feedback positivo existente a este nivel. Este proceso requiere de grandes concentraciones de trombina para activarse.

-El factor XIIIa también puede reclutar y activar el TAFI junto con la fibrina, ayudando a proteger la fibrina recién formada de la degradación prematura de la plasmina.(15)

5.4 Estudio de la Hemostasia

Disponemos de distintas pruebas en el laboratorio que nos permiten evaluar la hemostasia.

Para obtener un análisis adecuado es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones (16):

- Deben realizarse en plasma en lugar de suero, para evitar la pérdida de los factores de coagulación que se produce durante el procesado.

- El tubo empleado para la extracción debe contener un inhibidor de la coagulación, normalmente citrato de sodio.
- Se debe rellenar el tubo en su totalidad para que la proporción entre la muestra y el citrato del tubo sea la correcta.
- Evitar demoras superiores a 24 horas, que podrían suponer la destrucción de los factores de coagulación más lábiles, especialmente los factores V, VIII y la proteína S, cuya degradación puede alargar falsamente los tiempos de coagulación.

5.4.1 Estudio de la Hemostasia Primaria

Se realiza mediante el recuento de plaquetas o de la función plaquetaria.

5.4.1.1 Recuento plaquetario

Actualmente disponemos de métodos electrónicos que permiten recuentos automáticos, aunque el recuento plaquetario en un frotis de sangre periférica sigue siendo un método efectivo para la detección cuantitativa y cualitativa.

De hecho, se considera esencial en pacientes con recuento plaquetario bajo para excluir la presencia de pseudotrombocitopenia por EDTA. Este fenómeno es el resultado de un autoanticuerpo plaquetario dirigido contra la membrana plaquetaria, que produce aglutinación plaquetaria in vitro. El uso de anticoagulantes como el citrato o la heparina puede evitar este problema técnico.

5.4.1.2 Estudio de la función plaquetaria

Se puede llevar a cabo por diferentes técnicas:

Tiempo de sangrado

Es el periodo de tiempo que transcurre desde que se realiza una incisión en la piel y el momento en que finaliza el sangrado. Es la única prueba in vivo que evalúa la interacción endotelio-plaqueta.

Puede estar alargado en la trombocitopenia, anomalías plaquetarias cualitativas, enfermedad de von Willebrand, algunos casos de púrpura vascular y deficiencia grave de fibrinógeno.

La evaluación de esta técnica varía considerablemente debido a factores técnicos por lo que los resultados no pueden generalizarse. En condiciones de normalidad, el tiempo de sangría va de 3 minutos a 8 minutos. No se recomienda como prueba de detección preoperatoria, ya que desempeña un papel limitado en la evaluación de la hemostasia.

PFA-100

Supone una técnica alternativa que evalúa la función plaquetaria con mayor sensibilidad y reproductibilidad que el tiempo de sangrado. Utiliza una membrana de colágeno porosa que al ser atravesada por la sangre induce la activación y agregación plaquetaria. El aparato registra el tiempo que tarda en producirse la obturación del flujo.

Los resultados normales de la prueba PFA-100 pueden obviar la necesidad de realizar pruebas de función plaquetaria más costosas. Está alterada en pacientes que toman tratamientos que alteran la función plaquetaria, en la Enfermedad de VW, y en pacientes con trombocitopenia.

Técnica de Baumgartner

Permite explorar la adhesividad plaquetaria reproduciendo en unas condiciones de flujo definidas con un coeficiente de cizallamiento similar al que ocurre en vivo, la interacción entre las plaquetas y el subendotelio. Permite diagnosticar trastornos hemorrágicos congénitos.

Agregometría

Permite valorar las distintas fases por las que pasa la plaqueta para su activación y agregación. Esto se lleva a cabo mediante la observación de la respuesta de esta frente a distintos agentes, utilizando el método turbidimétrico de Born, midiendo la transmitancia del plasma cuándo se produce la agregación.

Estudio de las glucoproteínas de membrana por citometría de flujo

Es capaz de detectar cambios conformacionales en las glucoproteínas de membrana como el complejo IIb-IIIa y diferenciar las plaquetas activas de las que están en reposo.

Transcriptómica

Mediante microarrays y SAGE (análisis seriado de expresión génica) se pueden conocer los distintos RNA mensajeros que contienen las plaquetas.

Proteómica

Nos proporciona conocimientos del contenido proteico plaquetar y su implicación en la función celular.

Estudio de la cinética plaquetaria

Nos permite cuantificar la tasa de renovación plaquetaria, su vida media, cuantificar la supervivencia, así como los lugares de destrucción. Para ellos se realiza un marcaje con un radionúclido y se mide la radioactividad ligada a las plaquetas circulantes.

5.4.2 Estudio de la hemostasia secundaria:

Tiempo de Protrombina (TP) o tiempo de Quick

Es una prueba semiglobal de la coagulación que permite estudiar la vía extrínseca y la vía común de la coagulación. Mide el tiempo que tarda el plasma en formar un coágulo de fibrina en presencia del Factor tisular y CaCl_2 . Este proceso depende de la actividad de la protrombina (AP) o FII, y de los factores V, VII, IX, X y el fibrinógeno o FI. Los factores vitamina K dependientes son el II, VII, IX y X, PS, PC.

El resultado del tiempo de Quick se puede expresar en segundos, en una proporción estandarizada que se conoce como INR o convertirse en un porcentaje de actividad a partir de una recta de referencia llamada recta de Thivolle, es la tasa de protrombina o actividad de protrombina.

El resultado varía en función del reactivo empleado por lo que existe una gran variabilidad en los valores normales de referencia empleados según los distintos laboratorios, aunque en la mayoría el rango de normalidad se encuentra entre 11-15 segundos aproximadamente.

Para solventar este inconveniente, y hacer que los tiempos de coagulación fueran lo más comparables posible, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó en 1983 una tromboplastina estándar de referencia. Todos los laboratorios deben calibrar su reactivo y su instrumental frente al estándar de la OMS. El valor obtenido se conoce como "índice de sensibilidad internacional" (ISI). Esto permite conocer las distintas sensibilidades de las tromboplastinas y se utiliza para calcular el INR (índice normalizado internacional).

El INR es adimensional. Se calcula como una relación entre el tiempo de protrombina del paciente respecto al tiempo de protrombina del control elevado a un reactivo de referencia ISI, que es propio de cada factor tisular empleado.

$INR = [PT \text{ del paciente} / PT \text{ de control}] \text{ elevado a ISI}$. El INR normal tiene un valor en torno a 1.

Este reactivo permite homogeneizar los resultados en los distintos laboratorios, lo que resulta ampliamente ventajoso en la monitorización del tratamiento con dicumarínicos como acenocumerol, warfarina o dicumarol, los cuales inhiben la vitamina K epóxido reductasa, produciendo factores vitamina K dependientes acarboxilados (PIVKA) los cuales son inactivos al no poder unirse al calcio.

Cuanto más prolongado es el tiempo de coagulación del paciente, más bajo es el valor de Quick.

El INR se utiliza principalmente para el control de tratamientos anticoagulantes antagonistas de la vitamina K como los dicumarínicos.

Actividad de Protrombina(AP)

La denominada actividad de protrombina, es el tiempo en segundos que tarda el plasma del paciente en formar un coágulo de fibrina en presencia del Factor tisular y $CaCl_2$ comparado con el tiempo del control o normal. Su valor se considera normal cuando se encuentra entre un 70-100%.

El TP y la AP además permiten valorar la función hepática, y resultan imprescindibles como *screening* preoperatorio para detectar un posible desorden hemostático, como parte del estudio ante hemorragias inexplicables, sospecha de insuficiencia hepática, déficit de vitamina K, coagulación intravascular diseminada, o cuando se sospechan desórdenes de los factores II, VII, X, V, fibrinógeno o disfibrinogenemias o la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Las heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular y el Fondaparinux® deberían en teoría prolongar el TP porque inhiben la trombina y/o el factor Xa. Sin embargo, esto no se observa en la práctica clínica, ya que la mayoría de los reactivos utilizados en esta reacción contienen sustancias químicas de unión a la heparina como la Heparinasa, que bloquean este efecto. Por ello, el TP no es útil para monitorizar el tratamiento con heparina. Sin embargo, a concentraciones suprafisiológicas, como después de un bolo de heparina, debido a la saturación de los aglutinantes de heparina, el TP podría verse afectado.

Todos los anticoagulantes de acción directa disponibles prolongan el TP incluidos argatroban, dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban. No obstante, el grado de prolongación varía según el medicamento en particular y el reactivo de TP utilizado, y, por lo tanto, el TP no es sensible para monitorizar el efecto del medicamento.

El tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA)

Evalúa la vía intrínseca de contacto y común de la coagulación, mediante el tiempo que tarda el plasma en coagularse cuando se expone a sustancias que activan el factor de contacto. Se realiza recalcificando el plasma citratado en presencia de un material tromboplastico que proporciona una fuente de fosfolípidos pero que no tiene actividad de factor tisular, de ahí el término tromboplastina parcial y una sustancia cargada negativamente como el sílice, que da como resultado la activación del factor de contacto, iniciando así la coagulación a través de la vía intrínseca. Esta vía es dependiente de la actividad de todos los factores de la coagulación

excepto el XIII y el VII, por lo que permite explorar toda la cascada de la coagulación excepto estos últimos.

El rango normal para el TTPA varía según el laboratorio y en la mayoría el rango normal es de aproximadamente 25 a 35 segundos.

Se usa para el control de tratamiento con heparina. Podemos detectar hemofilias tipo A y B e inhibidores de la coagulación.

Entre sus utilidades clínicas se encuentran:

- Estudio de un sangrado inexplicable, déficit de vitamina k, insuficiencia hepática, Enfermedad de von Willebrand, Hemofilia A o B, CID.
- Terapia de monitorización de tratamientos anticoagulantes: Principalmente con heparina no fraccionada. Las heparinas de bajo peso molecular a menudo no prolongan el TTPA. Esto suele tener poca importancia ya que normalmente no suele ser necesario monitorizar el tratamiento en el caso de HBPM, salvo en mujeres embarazadas debido a que la respuesta anticoagulante a una dosis fija de heparina de bajo peso molecular, está altamente correlacionada con el peso corporal del paciente. Si es necesario, la monitorización se puede realizar probando la actividad anti-factor Xa.

Además, la heparina en la muestra de sangre puede elevar falsamente el TTPA como en el caso de un catéter venoso permanente. Se indica volver a realizar la prueba si se cree que esta es la razón de la prolongación del TTPA. En casos más complejos se puede usar el tiempo de reptilasa para determinar si la heparina es la causa de la prolongación de la TTPA.

Los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa pueden causar la prolongación del TTPA, aunque no existe una correlación bien definida entre el grado de prolongación y el grado de anticoagulación para los agentes orales.

La warfarina tiene un efecto débil en la mayoría de los reactivos de TTPA, pero las dosis de warfarina supratrapéuticas pueden aumentar el TTPA, y la warfarina aumentará la sensibilidad del TTPA al efecto de la heparina.

Cuando la deficiencia de vitamina K es leve, solo el TP puede prolongarse debido a un efecto predominante sobre el factor VII. Sin embargo, en la deficiencia severa de vitamina K, tanto el TP como el TTPA pueden prolongarse. Lo mismo ocurre con la insuficiencia hepática, cuando la enfermedad hepática es leve, solo el TP puede prolongarse debido a un efecto predominante sobre el factor VII. Sin embargo, en la enfermedad hepática grave y / o crónica, tanto el TP como el TTPA pueden prolongarse.

Si bien el TP y el TTPA proporcionan una evaluación general de la formación de coágulos, no brindan información sobre la reticulación o la disolución del coágulo de la fibrina y, por lo tanto, serán insensibles a las anomalías de la función del factor XIII o la fibrinólisis anormal.

Tiempo de Trombina (TT)

Evalúa la conversión de fibrinógeno en fibrina. La prueba se realiza añadiendo trombina al plasma citratado y midiendo el tiempo que tarda en formarse el coágulo. El rango normal para el TT varía según el laboratorio y los reactivos, siendo aproximadamente 14-19 segundos. El tiempo de trombina se prolonga si los niveles de fibrinógeno son bajos o si hay un anticoagulante que inhibe la trombina en la muestra.

A diferencia del TP y el TTPA, el tiempo de trombina no se utiliza como prueba de screening para diagnosticar trastornos de la hemostasia.

El TT se puede utilizar para evaluar un trastorno hereditario o adquirido del fibrinógeno o la detección de heparina en una muestra, ya que, si hay heparina, el TT se prolongará significativamente y el tiempo de reptilación será normal.

Las siguientes condiciones adicionales pueden causar una prolongación del TT, aunque el TT no se usa rutinariamente en su evaluación inicial:

- La heparina, la HBPM y los inhibidores directos de la trombina prolongarán el TT. Los inhibidores orales de Xa directo, fondaparinux y warfarina, no prolongan el tiempo de trombina
- La coagulación intravascular diseminada (CID), donde los factores de coagulación se consumen y se agotan, y aumenta la fibrinólisis.
- Enfermedad hepática. Puede estar asociada con una disminución de la producción de fibrinógeno y un TT prolongado, pero también se asocia con una disminución de la producción de factores anticoagulantes, por lo que estos pacientes pueden estar en riesgo de eventos tromboticos y hemorrágicos, y el TT no refleja el cuadro hemostático general.
- Hipoalbuminemia. Los pacientes con hipoalbuminemia pueden tener TT prolongado, así como los pacientes con altas concentraciones de proteínas séricas, como ocurre en el mieloma múltiple, pueden prolongar el TT a través de la interferencia con la polimerización de la fibrina.

Tiempo de reptilación (RT)

Es similar al TT en la medición de la conversión de fibrinógeno en fibrina. La prueba se realiza añadiendo al plasma citratado reptilasa en lugar de trombina. Sin embargo, a diferencia del TT y el TTPA, el RT es insensible a los efectos de la heparina porque la antitrombina o el complejo antitrombina-heparina no inhiben a la reptilasa, una enzima derivada del veneno de las serpientes Bothrops. Esta enzima se diferencia de la trombina porque genera fibrinopéptido A en vez de fibrinopéptido B, a partir de fibrinógeno.

El RT es útil para detectar trastornos del fibrinógeno (en cuyo caso también se prolonga el TT) y para detectar la presencia de heparina, ya que esta causará la prolongación del TT, pero no el RT e inhibidores directos de la trombina los cuales también prolongan el TT pero no el RT.

Es menos probable que la presencia involuntaria de un inhibidor directo de la trombina sea clínicamente relevante, pero podría usarse el RT para probar esta posibilidad.

Concentración de Fibrinógeno

La concentración de fibrinógeno es proporcional al tiempo de transformación del fibrinógeno en fibrina al añadir al plasma citratado un exceso de trombina según el método Von Clauss. Bajos niveles de fibrinógeno (<50 a 100 mg / dL) pueden provocar una formación deficiente de coágulos y un mayor riesgo de sangrado. Los trastornos del fibrinógeno pueden ser cuantitativos o cualitativos.

Los usos clínicos de los niveles de fibrinógeno en plasma incluyen la evaluación de la CID, la enfermedad hepática y los trastornos hereditarios o adquiridos del fibrinógeno.

Dosificación de los factores de coagulación

Los ensayos de factor de coagulación, se usan principalmente para diagnosticar deficiencias de factor específicas, basándose en que el tiempo de coagulación es proporcional a la actividad

del factor. Para la valoración de los factores II, V, VII, y X se usa plasma citratado con exceso del resto de factores excepto el que se quiere medir. La medición del resto de factores VIII, IX, XI, y XII, se realiza igual, pero se inicia la reacción con cefalina y calcio. Para valorar el FXIII se debe activar el plasma con trombina y valorar la actividad transglutaminasa sobre un sustrato. La determinación del vWF, se realiza mediante la inducción de la agregación plaquetaria al añadir ristocetina por técnicas de ELISA.

Dímero-D

Es un producto de degradación de la fibrina. Su exceso nos orienta a un estado de hipercoagulación, como la CID, el tromboembolismo o la hiperfibrinólisis.

Alfa-2-antiplasmina

Se determina añadiendo al plasma un exceso de plasmina y midiendo la cantidad de plasmina residual, que será inversamente proporcional a la alfa-2-antiplasmina.

5.5 Hemostasia y Gestación

5.5.1 Cambios Fisiológicos durante el embarazo

Durante la gestación normal y como respuesta a la demanda de la unidad feto-placentaria prácticamente la totalidad de los sistemas del organismo experimentan profundos cambios.

Estos cambios son especialmente relevantes en el sistema hematológico, dónde se crea de forma fisiológica un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, destinado a la protección de la mujer de la pérdida de sangre que acontece durante el parto, el alumbramiento y las posibles complicaciones que de ello puedan derivar, como desgarros del canal blando del parto, atonía uterina, y muchas otras.

Una prueba de ello es el aumento de dímero-D, PDF, monómeros de fibrina y, fibrinopéptido A y B, que se demuestra en las mujeres embarazadas.

A nivel del tono vascular se aprecian una serie de modificaciones destinadas a mantener un adecuado flujo útero-placentario y son debidas a la acción de distintos factores como la progesterona y el estrógeno, el óxido nítrico o las prostaciclina, que producen una vasodilatación sistémica y una disminución de la resistencia vascular.

La remodelación vascular parece ser el origen del aumento del volumen plasmático que acontece durante el embarazo. Se sabe que la vasodilatación sistémica y el aumento de la capacitancia vascular conduce a una mayor actividad del sistema renina-angiotensina plasmática y una reducción en los niveles de péptido natriurético auricular.(17)

Como consecuencia, en un embarazo a término se ha producido un aumento del volumen plasmático de entre un 30 y un 50% del volumen inicial. Esta adaptación, junto con el aumento del gasto cardíaco, permite un mayor intercambio de nutrientes al feto y productos de desecho del feto a la madre, lo que contribuye a satisfacer las mayores demandas metabólicas que se producen ese momento. Además, resulta una medida de protección mejorando el retorno venoso deteriorado cuando la madre está en posición supina, y protege a la madre de la pérdida excesiva de sangre durante el parto.

El número de glóbulos rojos aumenta, debido a un mayor requerimiento de oxígeno durante el embarazo y, como respuesta a un aumento de eritropoyetina (EPO). Sin embargo, el aumento en el volumen de plasma es superior, lo que contribuye a una anemia fisiológica durante el

embarazo. Este aumento de glóbulos rojos también contribuye al incremento del volumen plasmático. El aumento de la masa de glóbulos rojos requiere suficiente hierro, folato y vitamina B12. Por tanto, las mujeres con déficits de estos nutrientes desarrollarán una anemia más grave. Se observa un cambio de la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno a la derecha caracterizada por una disminución de la afinidad por el oxígeno, combinada con una baja pCO₂ de la sangre materna debido al aumento de la ventilación por minuto, lo que facilita el transporte de oxígeno a través de la placenta y hacia los hematíes fetales, que tienen una mayor afinidad por el oxígeno debido a la hemoglobina fetal.

A partir del segundo mes de embarazo se observa de manera fisiológica leucocitosis, de tal forma, que el recuento leucocitario varía de 9.000 a 15.000 leucocitos neutrófilos en ausencia de infección o procesos inflamatorios y posteriormente estas cifras se mantienen en meseta. Por el contrario, no hay cambio en el recuento de linfocitos.(18)

Menos frecuente es la observación de una disminución leve y progresiva del número de plaquetas a medida que avanza la gestación. Este fenómeno se denomina trombocitopenia gestacional y se debe, fundamentalmente, a la hemodilución, a un aumento de su captación por la placenta, y a su posterior destrucción en ella. Generalmente, las pacientes con trombocitopenia gestacional presentan un recuento entre 80.000 y 149.000 plaquetas. La trombocitopenia gestacional es asintomática y se diagnostica incidentalmente durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo y no requiere ninguna intervención, ya que se resuelve espontáneamente después del parto. La trombocitopenia moderada/ grave (recuento < 80.000 plaquetas) sin embargo, sí requiere una evaluación y tratamiento. Es poco frecuente y debe ser estudiada. Las posibles causas incluyen trombocitopenia autoinmune, síndrome antifosfolípido, sepsis con CID, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), trombocitopenia inducida por fármacos, etc.(19)

5.5.2 Cambios fisiológicos de la Hemostasia

Con el embarazo se produce una pérdida de la hemostasis, es decir, de ese equilibrio perfecto que existe en condiciones normales entre el sistema de coagulación y anticoagulación, inclinándose en esta situación hacia el primero y favoreciendo por tanto un estado protrombótico.

Estos cambios que el organismo pone en marcha de manera fisiológica, casi como un mecanismo de supervivencia, se reflejan en todos los sistemas implicados en la hemostasia: el endotelio, las plaquetas, los factores de coagulación, y el sistema de fibrinólisis y son consecuencia de un aumento evidente de la reactividad plaquetaria y de los factores de coagulación, así como de una disminución de la actividad del sistema fibrinolítico y reducción de los factores anticoagulantes. (20)

Aumento de la agregación plaquetaria:

El incremento de la agregación placentaria se debe, por un lado, a un incremento sustancial del factor de von Willebrand (vWF). Este incremento se produce desde el inicio de la gestación y alcanza su punto máximo tras el parto, volviendo a la normalidad un mes después, es decir, al final del puerperio. Por otro lado, también se debe al desarrollo de una menor sensibilidad plaquetaria a la prostaciclina (un inhibidor de la activación plaquetaria) y menor formación de AMPc, lo cual demuestra que existe también un aumento de la activación plaquetaria.

Aumento de factores procoagulantes:

Un aumento de la producción de fibrinógeno, así como de los siguientes factores de coagulación: II, VII, VIII, X, XII, y XIII de un 20-200%.(15)

Disminución de anticoagulantes:

- La proteína S anticoagulante disminuye fisiológicamente en casi todas las mujeres embarazadas, debido a las reducciones en el antígeno total y libre de proteína S, de modo que, si aplicáramos los patrones de normalidad de la población no gestante, aparecen déficits en proteína S.
- Aumento de la resistencia a la proteína C activada en el segundo y tercer trimestre (21). La resistencia a la proteína C activada en el embarazo no es el resultado de un factor V anormal, sino que está causada por alteraciones cuantitativas en aquellas proteínas de la coagulación que juegan un papel esencial en la actividad de la proteína C, e inducidas por el propio embarazo, como son el factor V, factor VIII, y la proteína S libre. La proteína C, cuando se activa por la trombomodulina, requiere la presencia de su cofactor la proteína S y el factor V para su actividad. Existe una correlación entre el aumento en los niveles de factor VIII y la caída en la actividad de la proteína C activada, de manera que, a medida que el sustrato procoagulante aumenta su actividad, la actividad anticoagulante funcional de la proteína C activada disminuye. Debido a que la proteína S libre es un cofactor para la proteína C activada, es posible que la actividad reducida de la proteína S libre perjudique la actividad enzimática de la proteína C activada.
- La antitrombina disminuye en aproximadamente un 20 por ciento durante el embarazo, alcanzando un 30 por ciento por debajo del nivel de referencia tras el parto, y volviendo a la normalidad al final del puerperio clínico.

Disminución de la fibrinólisis:

Durante la gestación se produce una disminución de la fibrinólisis mediada por un incremento en la actividad de los inhibidores fibrinolíticos, incluido el inhibidor fibrinolítico activable por trombina (TAFI), y el inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1 y PAI-2.

Estos cambios, aunque por un lado protegen a la mujer de los acontecimientos hemorrágicos que tienen lugar en el parto, también suponen un aumento de hasta 5 veces en el riesgo de posibles complicaciones tromboembólicas en comparación con las mujeres no embarazadas.

Permanecen estables otras proteínas anticoagulantes y procoagulantes como la actividad de la Proteína C, el FV y IX, prácticamente sin cambios.(22)

5.5.3 Cambios fisiológicos durante el Puerperio

Los cambios hematológicos acontecidos durante el embarazo vuelven a la normalidad tras el parto, aunque en periodos variables.

La vuelta a la normalidad se inicia con la reducción del volumen del plasma sanguíneo inmediatamente después del parto, aunque presenta un repunte de dos a cinco días después, debido a un aumento en la secreción de aldosterona y permaneciendo aún algo elevado a las tres semanas postparto, aproximadamente un 10%, volviendo a la normalidad a las seis semanas postparto y con él, la recuperación de la anemia fisiológica.

El número de glóbulos blancos disminuye hasta alcanzar el rango normal al sexto día después del parto.

La trombocitopenia gestacional leve comienza a resolverse poco después del parto y ya no está presente a las tres o cuatro semanas posteriores.

La normalización posparto de la coagulación y fibrinólisis y, por tanto, el retorno al riesgo tromboembólico inicial, ocurre generalmente entre seis y ocho semanas después del parto,

por lo que, durante este periodo, el riesgo de complicaciones por eventos tromboembólicos permanece elevado.

5.5.4 Estudio de la Hemostasia durante la gestación

En condiciones fisiológicas, sin enfermedad conocida, los estudios realizados en el laboratorio que evalúan la hemostasia durante el embarazo, no suelen presentar alteraciones. En general se encuentran en rango normal y, ocasionalmente, ligeramente acortados, ya que tanto el TP como el TTPA dependen de la concentración de fibrinógeno, el cual está elevado durante el embarazo.

No obstante, ciertas pruebas encaminadas a evaluar los estados protrombóticos pueden ser inexactas durante el embarazo, y conviene conocerlas para no errar en su interpretación. Entre ellas se encuentran las siguientes:

-Test de resistencia a la proteína C activada para el diagnóstico del FV de Leyden:

La resistencia de la proteína C activada aumenta en el segundo y tercer trimestres y el resultado puede ser erróneo cuando se evalúa mediante una prueba que utiliza plasma que no es deficiente en el factor V.(15)

-Determinación de dímero-D:

Carece de utilidad para evaluar la probabilidad de tromboembolismo venoso durante el embarazo como screening de TVP o TEP, debido al aumento natural en sus niveles durante el embarazo, lo que le confiere una baja sensibilidad y especificidad. Sin embargo, una prueba negativa (<500 ng/ml), puede disminuir significativamente la sospecha clínica de TVP.

Como regla general a la hora de realizar un estudio de trombofilia se deben tener en cuenta las siguientes premisas:

- 1.No debe realizarse durante la fase aguda de la trombosis, ya que el propio proceso trombótico puede alterar los resultados de alguna de las determinaciones como la PC, PS, antitrombina y no modifica el manejo agudo del mismo. El manejo agudo del TEV rara vez se ve influenciado por la demostración inmediata de un defecto específico. Por tanto, la investigación en el laboratorio de la trombofilia debe retrasarse 6 meses después de la trombosis.(23)
- 2.No debe realizarse en aquellas mujeres en tratamiento anticonceptivo hormonal o durante la gestación. En caso de embarazo se recomienda esperar entre 6-8 semanas desde el parto. En aquellos casos en los que no pueda posponerse a dicho momento será necesario valorar cómo esta situación puede afectar a alguno de los resultados.
- 3.No debe realizarse cuando la paciente se encuentra en tratamiento con heparina no fraccionada (HNF), ya que este tratamiento produce bajos niveles de antitrombina. En el caso de HBPM los resultados no suelen verse artefactados.
- 4.En caso de tratamiento con antagonistas de la vitamina K, debe aplazarse su realización hasta 4-6 semanas después de finalizar el tratamiento ya que pueden bloquear la síntesis de proteína C y proteína S activas. Esto sucede, por ejemplo, con la warfarina(24). En caso de que el tratamiento anticoagulante oral no pueda interrumpirse, se recomienda sustituirlo por HBPM durante 10-14 días con el objeto de que los niveles plasmáticos de las proteínas vitamina K dependientes se normalicen.

5. En el caso de los fármacos anticoagulantes orales de acción directa y, a pesar de su vida más corta, su efecto puede influir en alguno de los parámetros del estudio de trombofilia, por lo que tampoco se recomienda iniciar el estudio en esos momentos.

No obstante, existen algunas excepciones:

- Sospecha de síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico: en este caso la determinación de AAF debe ser realizada de forma inmediata y simultánea al proceso trombótico, dado que su positividad influiría en la pauta terapéutica a seguir.

- Sospecha de deficiencia hereditaria de AT en un paciente con TEV y familiares afectados de déficit de AT, así como en caso de sospecha de resistencia a la heparina: en ambos casos las pruebas de AT pueden estar justificadas en el momento agudo, ya que fundamentarían la necesidad de utilizar dosis más altas de heparina o concentrados de AT. (23)

5.6 Trombofilias

5.6.1 Definición

Las trombofilias se pueden definir como un grupo de alteraciones en el sistema de la coagulación, que tienen como resultado un estado de hipercoagulabilidad, y por tanto un aumento del riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos como la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP).

La TVP se desarrolla como consecuencia de la presencia de un coágulo o trombo que se forma en los vasos venosos generalmente de las extremidades inferiores, ocluyendo su luz.

Los vasos más susceptibles de experimentar trombosis son la vena poplítea, la vena femoral y las venas ilíacas. Cuando aparece, clínicamente se caracteriza por la presencia de dolor local, eritema y aumento de temperatura.

La principal complicación de la TVP constituye la otra manifestación de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV): la embolia pulmonar (EP). La EP es la consecuencia del desprendimiento de un trombo procedente de los vasos venosos de los miembros inferiores y su impacto en la vasculatura arterial del árbol pulmonar. Constituye una auténtica emergencia médica ya que su desenlace es a menudo mortal. La mortalidad por EP en presencia de factores de mal pronóstico se estima en un 12%, a los 30 días. (25)

Los signos y síntomas del TEP varían en función de la gravedad: disnea, dolor torácico, taquicardia, y/o hemoptisis.

El diagnóstico de la ETV se basa en la sospecha clínica y pruebas complementarias (Rx de torax, ECG, Dímero-d, gasometría, TAC)

La incidencia de la ETV se sitúa en torno a un caso por cada 1.000 personas y año, y aumenta con la edad, hasta llegar al 1%/año a los 85 años.

La trombosis arterial es poco frecuente y aún no se ha esclarecido la asociación entre el embarazo, la trombofilia y los eventos isquémicos cerebrovasculares. Aunque se ha visto que las mujeres con accidente cerebrovascular tienen una mayor prevalencia de trombofilias, esto no ha demostrado por el momento un mayor riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular. (26).

5.6.2 Clasificación

Estos trastornos hematológicos pueden ser de origen hereditario o adquirido.

Las trombofilias adquiridas hacen referencia a una variedad de enfermedades que condicionan un estado protrombótico como consecuencia de estas. Algunos ejemplos lo constituyen el síndrome nefrótico, algunas anemias hemolíticas como la hemoglobinuria paroxística nocturna, trastornos hematológicos mieloproliferativos, neoplasias y enfermedades autoinmunes como el síndrome antifosfolípido.

Las trombofilias hereditarias, sin embargo, constituyen una alteración genética en el individuo. Tienen una prevalencia poblacional aproximada del 10% en la raza caucásica, alcanzando el 24-37% en personas con antecedentes previos de ETV.(27)

En este apartado haremos referencia a las trombofilias hereditarias que, por su repercusión, tienen especial interés durante la gestación. Son las siguientes:

- Mutación del factor V Leiden
- Mutación de la protrombina G20210A
- Déficit de antitrombina
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S

La mutación del factor V de Leiden (FVL) y la mutación del gen de la protrombina (PGM), suponen en conjunto, el 50-60 por ciento del total. El déficit de proteína S, proteína C y AT constituyen prácticamente el resto.

Existen además otras trombofilias hereditarias, de menor relevancia clínica, que son también mutaciones en los factores de coagulación distintas a las enumeradas previamente:

Mutaciones en el gen del factor V distintas de FVL, mutación del promotor en el gen PAI-1, mutación de la proteína Z, déficit del cofactor II de la heparina, déficit de plasminógeno, disminución de t-PA, disfibrinogenemia, déficit del FXII.

Aunque no se consideran trombofilias como tales, la elevación en los niveles de algunos factores procoagulantes como factor VIII, IX, XI, el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) y la interleucina 8, se han asociado con un aumento del riesgo trombótico y aunque parecen tener un origen genético, este todavía es desconocido.

El aumento de actividad del Factor VIII sí se acepta como un marcador independiente del aumento del riesgo trombótico, de tipo hereditario. Su determinación no forma parte de la práctica clínica ya que los niveles de factor VIII no se han consensuado ni estandarizado y no se dispone de estudios sobre la interpretación de ellos en el embarazo con respecto al riesgo protrombótico.(28)

A continuación, se describen detalladamente las principales trombofilias hereditarias y adquiridas de interés en la gestación.

Factor V Leiden (FVL)

-Definición:

El factor V Leiden resulta de una mutación en el gen del factor V, lo que conduce a un cambio en el aminoácido 506, reemplazando la arginina por glutamina. Este cambio provoca la ausencia del sitio de escisión Arg506 para la trombina en el factor V y para la proteína C activada en el factor Va. La mutación FVL hace que el factor V (tanto la forma inactivada como la activa) sea insensible a las acciones de la trombina y aPC.

El FV tiene una doble función y, por tanto, su mutación tiene consecuencias opuestas:

1. Procoagulante: inicialmente amplifica la producción de trombina. El factor V se sintetiza como un factor inactivo que circula en el plasma. Una pequeña cantidad de trombina en el sitio de una herida activa el factor V mediante una proteólisis limitada a nivel de Arg506. Este factor V activado (factor Va) sirve entonces como un cofactor en el complejo de protrombinasa, que escinde la protrombina para generar más trombina, en un circuito de retroalimentación positiva. En presencia de la mutación, no es posible esta proteólisis, impidiendo la activación del FV, dificultando la coagulación o potenciando la función anticoagulante.

2. Anticoagulante: reduce en última instancia la producción de trombina mediante la acción de la aPC, la cual degrada el factor Va y el factor VIIIa. La proteólisis llevada a cabo por la aPC tiene lugar en Arg506 y la mutación del FVL lleva implícito un cambio a este nivel, que conlleva una lenta degradación de la proteína, así como la presencia prolongada de la misma lo que da como resultado la generación continua de trombina. Esta mutación mejora la función procoagulante del factor Va.

La mutación del FVL representa más del 95 por ciento de los casos de resistencia hereditaria a aPC, pero no es la única, otras mutaciones menos frecuentes, generan resistencia a la proteína C, son: Factor V Cambridge (reemplazo de Arg306 con treonina), Factor V Nara (reemplazo de Trp1920 con arginina), Factor V Liverpool (reemplazo de Ile359 con treonina) Factor V Bonn (reemplazo de Ala512 con valina).

Tiene una alta prevalencia en la población, y se hereda con carácter autosómico dominante. Casi el total de los individuos son heterocigotos y sólo un 1% son homocigotos, padeciendo estos últimos un riesgo mayor de trombosis.

Los pacientes heterocigotos contienen FVL y factor V normal. Por ello, sólo el 5% de estos experimentará algún episodio de TEV durante su vida, frente al 20% en familias trombofílicas.

-Diagnóstico:

El plasma de estos individuos manifiesta una resistencia severa aPC en los ensayos de TTPA. Posteriormente, se deben realizar pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico, determinar el carácter homocigoto o heterocigoto y permitir la selección familiar si procede.

-Clínica:

El TEV es la principal manifestación clínica de la mutación FVL. Los individuos que heredan la mutación de FVL tienen, por tanto, un mayor riesgo de TEV. Pero en el caso de portadores asintomáticos, este riesgo es extremadamente bajo y muchas personas con la mutación nunca tendrán un TEV. En portadores, la Odds ratio(OR) de VTE es de 4.9 (95% CI; 4.1-5.9)(29)

Según las series, la heterocigosidad del factor V Leiden aumenta el riesgo trombotico de tres a ocho veces, mientras que en los homocigotos el riesgo se encuentra aumentado hasta 80 veces.(30)

A pesar de que el FVL es la trombofilia más común en individuos afectados por TEV, el riesgo de TEV implícito a la mutación es menor que el asociado a otras trombofilias como el déficit de proteína C, proteína S o AT y, por tanto, establecer una estrategia de prevención con el fin de obtener una reducción del riesgo resulta una decisión difícil, ya que la amplia expresividad clínica con la que se presenta puede estar inducida por la coexistencia de otras trombofilias hereditarias u otros factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de trombosis como la edad, el embarazo o los anticonceptivos hormonales orales.

En principio, el tratamiento con anticoagulación profiláctica del portador heterocigoto sin un tromboembolismo venoso previo no parece estar justificado y se sugiere precaución en las medidas profilácticas realizadas para los factores de riesgo potencialmente tratables que están relacionados con los eventos adversos en el embarazo, pero que no se han evaluado prospectivamente.(31)

Mutación de protrombina G20210A

-Definición:

La protrombina (factor II) es una proteína vitamina K dependiente, precursora de la trombina, que permite la conversión de fibrinógeno a fibrina, para formar un coágulo. La trombina también actúa sobre una variedad de otros componentes hemostáticos, como las plaquetas, el factor VIII (cofactor del factor IX a para la activación del factor X), el factor V (cofactor del factor X para la activación de la protrombina), el factor XIII y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina.

La mutación de protrombina G20210A es la segunda trombofilia hereditaria más común después de la mutación del factor V Leiden, con una prevalencia del 1-4% a nivel global, alcanzando hasta el 17% en pacientes con antecedentes personales de TEV en nuestra población.(32)

La mutación G20210A de herencia autosómica dominante, resulta de una sustitución de adenina (A) por guanina (G) en la posición 20210 en una región no codificante del gen, correspondiente a la secuencia de ARN mensajero responsable de la poliadenilación, por lo que se considera una ganancia de función porque causa un aumento de la función de la protrombina, posiblemente por la mayor eficacia de la formación del extremo 3' del ARNm de protrombina sin afectar a la tasa de transcripción. Esta mayor actividad de la protrombina parece ser la responsable del incremento de trombosis que genera la mutación.

Los heterocigotos tienen niveles de protrombina en plasma aproximadamente un 30 por ciento más altos que los individuos sanos, y los homocigotos presentan niveles aún más altos. Sin embargo, los niveles de protrombina no se pueden usar para establecer el diagnóstico, ya que no siempre son representativos.

La mayoría de los individuos con la mutación son heterocigotos, y los homocigotos representan una minoría. El riesgo de trombosis en los heterocigotos aumenta aproximadamente de tres a cuatro veces en comparación con individuos sanos.

Existen otros polimorfismos del gen de la protrombina distintos a G20210A. No todos ellos son protrombóticos, sino que algunos incluso se relacionan con un mayor riesgo de sangrado, dependiendo de si la mutación generada disminuye o aumenta la activación de la protrombina. Debido a su escasa prevalencia, no se realizan pruebas rutinarias de estos otros polimorfismos en pacientes con sospecha de mutación de protrombina G20210A.

-Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza detectando la mutación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en lugar de medir los niveles de protrombina en plasma.

-Clínica:

La mutación del gen de la protrombina aumenta el riesgo de ETV de tres a cuatro veces. (33)

La OR de ETV para portadores de la mutación es de 3.8 (IC 95% (3.0-4.9)(34). Este riesgo se estima mayor en los homocigotos que en los heterocigotos.

En ocasiones, ambas mutaciones, (FV Leyden y mutación de la protrombina) pueden coexistir en una misma persona. Cuando esto ocurre, habitualmente se trata de dobles heterocigotos y, en estos casos, la OR de ETV es aún mayor, hasta de 20(IC 95% (11.1-36.1)

Déficit de antitrombina

-Definición:

La antitrombina es un anticoagulante natural cuya función es inhibir la trombina y otros factores como el IX, X, XI, y XII, así como reducir la adhesión de las plaquetas al fibrinógeno.

En su estructura, la AT tiene un centro reactivo en la posición Arg393 que interactúa con el residuo de serina del sitio activo de la trombina, y un sitio de unión a la heparina, que es distinto del centro reactivo y que actúa como catalizador, acelerando la actividad de la AT debido a un cambio conformacional en su molécula que conduce a una mayor exposición del centro reactivo tras esta interacción heparina-AT. Este cambio conformacional, convierte la AT en un rápido inactivador de la trombina. La trombina, al unirse a la AT, escinde el centro reactivo de esta, formando un complejo inactivo, que es eliminado rápidamente de la circulación. Se piensa que los sulfatos de heparán presentes fisiológicamente en el endotelio intacto, desempeñan este papel en condiciones de normalidad, reaccionando con la AT en la superficie endotelial, y manteniendo así la fluidez de la sangre.

Este déficit puede ser hereditario o adquirido. Se trata de un trastorno poco frecuente en la población, aproximadamente de un 0,02 a 0,2 por ciento.(35)

Las deficiencias hereditarias se deben a mutaciones en el gen AT y las deficiencias adquiridas se traducen en un déficit de AT funcional.

El déficit de AT hereditario se transmite de manera autosómica dominante con una penetrancia variable. Los hijos de individuos afectados, tienen aproximadamente un 50 por ciento de probabilidades de heredar la enfermedad y, aun así, no todas las personas con evidencia analítica de déficit de AT presentarán complicaciones clínicas.

Se ha descrito una gran variedad de mutaciones y alteraciones genéticas en el gen que codifica la AT, pero, al final, todas ellas se clasifican en dos grupos, conocidos como, deficiencias de tipo I y deficiencias de tipo II.

- Déficit tipo I: Generalmente se debe a una delección o sustitución de base que se traduce en niveles reducidos de antígeno y actividad.
- Déficit tipo II: Causado por una serie de mutaciones que provocan un defecto de función, es decir alteran su actividad, sin perder su capacidad inmunológica. Según la región afectada de la proteína, se clasifican en:
 1. Defecto del sitio reactivo: se trata de mutaciones cerca del sitio de unión a la trombina, en el extremo carboxiterminal de la molécula.
 2. Defecto del sitio de unión a la heparina: representan el tipo más común de déficit hereditario de AT y suelen conducir a reducciones aisladas en la actividad, de aproximadamente el 50 por ciento. Se asocia con un menor número de complicaciones tromboembólicas.
 3. Mutaciones de efecto pleiotrópico: implica un cambio conformacional de la molécula, debido a una mutación en el extremo carboxiterminal, lo que puede derivar en múltiples defectos tanto en su actividad como en su unión a la heparina.

Déficits adquiridos de AT:

El déficit adquirido de antitrombina, en un paciente con niveles previamente normales, puede deberse a distintas razones, entre las que se encuentran padecer una enfermedad hepática, estar en tratamiento con warfarina, una enfermedad que cursa con pérdida de proteínas o ser la consecuencia de un consumo acelerado de factores y proteínas implicadas en la hemostasia, como ocurre en la trombosis aguda o CID.

Ocasionalmente, esta alteración puede estar asociada con otros déficits de factores procoagulantes, lo que dificulta conocer con exactitud la repercusión del déficit de AT en las complicaciones tromboticas asociadas, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada o en hepatopatías como la cirrosis, en las que disminuye la síntesis no sólo de factores anticoagulantes sino también procoagulantes.

Algunos de estos ejemplos que cursan con déficit de antitrombina son:

1. La cirugía mayor, que puede reducir los niveles de AT de forma transitoria.
2. Los síndromes nefróticos, que pueden estar asociados con pérdidas urinarias de AT, así como con otros factores anticoagulantes que incluyen la proteína S y la proteína C. En este sentido la hemodiálisis también se ha asociado con reducciones en los niveles plasmáticos de AT.
3. Tratamientos como la quimioterapia con asparaginasa, la cual reduce la síntesis de proteínas que contienen el aminoácido asparagina, (como es el caso de la AT) aumentando el riesgo trombotico, u otros tratamientos como los anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal con estrógenos que pueden cursar con reducciones variables de AT.
4. La reducción leve de AT que puede presentarse tras la administración de heparina, no se considera un riesgo trombotico lógicamente.

-Diagnóstico:

El diagnóstico requiere la demostración de un nivel reducido de actividad de AT en plasma en condiciones basales, es decir fuera del contexto de cualquier enfermedad o circunstancia como una cirugía, por ejemplo, que pudiese influir en el resultado.

La función antitrombina no se evalúa mediante pruebas de coagulación de rutina, como el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o el tiempo de trombina (TT). Por tanto, los resultados de estas pruebas no se ven afectados por la deficiencia de AT.

Este déficit se suple administrando un producto de AT.

-Clínica:

Niveles reducidos de AT, aproximadamente en torno al 40-60% del rango normal son capaces de producir ETV y TEP. Los individuos con deficiencia de AT tenían un OR de TEV de 16,3 (IC del 95%: 9,9- 26,7) y un riesgo de recurrencia mayor al resto de trombofilias, con una OR de 3.61(IC95% (1.46-8.95)(35)

El depósito de trombos en otras áreas del cuerpo puede conducir a severas complicaciones, como, por ejemplo, insuficiencia renal, si la oclusión sucede en el sistema urinario.

Otra característica de este déficit es que puede generar en el paciente una insensibilidad endógena a la heparina ya que esta requiere AT para inactivar las enzimas de coagulación.

Déficit de proteína C

-Definición:

La proteína C es un zimógeno codificado por el gen PROC, presente en el cromosoma 4. La transmisión del déficit de proteína C es autosómica dominante y la mayoría de los casos son heterocigotos.

La proteína C posee una doble función, por un lado, actúa como proteína anticoagulante dependiente de la vitamina K y la proteína S, desactivando los factores de coagulación Va y VIIIa, que son necesarios para la generación de trombina y por otro lado ejerce un efecto antiinflamatorio a través del receptor endotelial de proteína C (EPCR) y el receptor 1 activado por proteasa (PAR1), protegiendo la barrera endotelial.

Existen dos tipos de déficit:

- Tipo I: se caracteriza por una disminución en la síntesis o una mayor eliminación de proteína C, que tienen como resultado una concentración de proteína inferior al 50% del valor normal de referencia. Hay muchas mutaciones implicadas, aunque normalmente se trata de una sin sentido. Este tipo de déficit, incluso ante un mismo nivel de actividad tiene una expresión clínica variable, que va desde pacientes asintomáticos hasta aquellos más sintomáticos.

- Tipo II: se trata de un defecto en su función, con niveles normales de proteína. Originado por distintas mutaciones que generan un cambio en los aminoácidos estructurales, que impide que desarrolle su función anticoagulante.

La deficiencia tipo I es más común que la tipo II, pero clínicamente se comportan de manera similar. Aproximadamente afecta entre el 0.2 y 0.5 por ciento de la población general. (36)

-Clínica:

Los pacientes afectados tienen más riesgo de tromboembolismo venoso, aproximadamente 7 veces mayor que la población general, así como de trombosis recurrente, en sitios inusuales y a una edad más temprana, necrosis de la piel inducida por warfarina y en homocigotos recién nacidos, de púrpura neonatal fulminante. (35)

-Diagnóstico:

Se consideran de elección los test funcionales que permiten detectar tanto un nivel reducido de proteína, así como una función defectuosa con niveles normales de proteínas.

Estos incluyen un ensayo basado en TTPA, en el factor Xa o un ensayo enzimático utilizando un sustrato cromógeno.

5.7 Proteína S Coagulativa

5.7.1 Definición

La proteína S es una glicoproteína con un peso molecular de 69 KDa, dependiente de la vitamina K, sintetizada por los hepatocitos y las células endoteliales, aunque también puede encontrarse almacenada en los megacariocitos.

Se identificó por primera vez en 1977, por Di Scipio y recibe su nombre en honor a Seattle, ciudad donde se descubrió, aunque no fue hasta 1999, cuando Walker demostró su actividad anticoagulante como cofactor de la aPC.(37)

Codificada por el gen PROS 1, localizado en la posición 3p11.1-q11.2 del cromosoma 3, es carboxilada post-traducción por la vitamina K, mecanismo necesario para su actividad (38). Además del gen PROS 1, existe un Pseudogen estrechamente ligado al anterior, llamado PROS 2, que muestra un 96,5% de homología con los exones 2-15 del gen PROS 1.

Su mecanismo de acción es básicamente anticoagulante, pero no tiene actividad enzimática. Actúa principalmente como cofactor de la proteína C activada, potenciando su actividad anticoagulante al aumentar su afinidad por los fosfolípidos de membrana, lo que se traduce en la inactivación de los factores procoagulantes Va y VIIIa, reduciendo en última instancia la generación de trombina. Otra de sus funciones dependientes de la aPC, es potenciar la fibrinólisis por un mecanismo de inhibición del Inhibidor del Activador del Plasminógeno.

La proteína S no solo participa en la inactivación del factor VIIIa como un cofactor de aPC, sino que es capaz de inhibir directamente la activación del factor X y la protrombina, al alterar directamente el ensamblaje del complejo tenasa, independientemente de la aPC, en una interacción competitiva entre el factor IXa y el factor VIIIa (39). Otras actividades de la Proteína S independientes de la aPC, son su actividad como cofactor del inhibidor de la vía del factor tisular(TFPI) y su capacidad de potenciar la fibrinólisis al disminuir al TAFI (38).

5.7.2 Clasificación

La proteína S gamma-carboxilada se puede encontrar en el plasma, en forma libre o unida a la proteína de unión al componente C4b del complemento (C4b-BP).

La forma libre comprende del 30 al 40 por ciento de la proteína S total y el 60 por ciento restante corresponde a la forma unida no covalentemente al C4b-BP.(38)

C4b-BP es una glicoproteína de alto peso molecular reguladora del complemento, formada por 7 subunidades alfa idénticas y una subunidad beta. Las subunidades alfa se unen al componente del complemento C4b y la subunidad beta se une a la proteína S. El C4b actúa como un reactante de fase aguda, aumentando su concentración ante estados inflamatorios, y como consecuencia, en estas circunstancias, se reduce la cantidad de proteína S libre activa, aumentando la probabilidad de un evento trombótico.

La proteína S que se encuentra ligada con una alta afinidad, formando un complejo con el C4bBP, juega un rol fundamental para la localización del C4b en los fosfolípidos de membrana cargados negativamente, lo que constituye una manera única de regular a nivel local la actividad del complemento y su papel en la inducción a la apoptosis celular, un proceso relacionado con la exposición de fosfolípidos de membrana cargados negativamente(40).

Aunque clásicamente se ha interpretado que la forma libre de proteína S es la única forma activa que ejerce su acción como cofactor para la proteína C activada, y aunque actualmente sigue considerándose que es la forma principal a través de la cual ejerce su actividad(41), se ha demostrado que el complejo de proteína S-C4b-BP tiene alguna actividad anticoagulante, independiente de la aPC, y a pesar de que la proteína C4b-BP no afecta directamente el sistema de la coagulación, sí que influye en su regulación. Esto es particularmente importante en los pacientes con déficit hereditario de proteína S, donde la unión de alta afinidad de la proteína S a C4b-BP da lugar a una disminución significativa y selectiva en la concentración de proteína S libre, mientras que la concentración de proteína S que constituye el complejo proteína S-C4b-BP, permanece estable.(42)

5.7.3 Niveles Fisiológicos de Proteína S

Los niveles totales de proteína S en plasma varían ampliamente en la población general. Los niveles de PS libre dependen de los cambios en la PS total y de la cantidad de C4bBP disponible para unirse a ella.

Las mujeres presentan niveles de proteína S total menores que los hombres, y en ellas también se ha observado una variabilidad intraindividual en función de la edad en sentido creciente, es decir a mayor edad en las mujeres, se aprecian niveles superiores de proteína S. Esto se explica por un aumento en los niveles de C4b-BP durante el envejecimiento normal.

Sin embargo, la edad no parece tener ningún efecto sobre la proteína S en los hombres, aunque se ha demostrado una ligera disminución en los niveles de proteína S libre al aumentar la edad(43).

La concentración plasmática promedio de proteína S total en adultos es de 23mcg/ml, a la que, por definición, se le asigna un valor de 100 por ciento, o 1 unidad/ml (100 unidades / dL)(44).

Ciertas circunstancias fisiológicas como el embarazo, momento en el que se registran altos niveles, tanto de estrógenos como de gestágenos, disminuyen el nivel total de PS.

En los recién nacidos, los niveles totales de proteína S, vienen a ser del 15 al 30 por ciento de los adultos, a expensas fundamentalmente de la proteína de unión a C4b, que resulta inferior al 20 por ciento. La proteína S libre funcional predomina en los recién nacidos y está solo levemente reducida al compararla con la de los adultos (45).

Otros factores responsables de las variaciones fisiológicas, pero clínicamente significativas de los niveles de proteína S, son los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma. La proteína S libre se asocia significativamente con los niveles de triglicéridos, pero no con el colesterol total o HDL. A medida que los triglicéridos aumentan del percentil 5 al 95, hay un incremento de 0,33 u/ml en el antígeno de proteína S libre medio. La proteína S total, si se asocia significativamente, con el colesterol total, a medida que el colesterol total aumenta del percentil 5 al 95, la proteína S total media aumenta en 0,12 u/ml.

A pesar de que no esté claro el mecanismo por el cual se producen estas asociaciones y probablemente más que a un efecto directo de los lípidos, se deba a una superposición en la regulación entre estos y la proteína S en respuesta a otros factores, no tener en cuenta estas asociaciones puede conducirnos a resultados erróneos, ya que el rango de normalidad debe ajustarse en función del nivel total de colesterol y triglicéridos (46).

Por último se han descrito ciertos fármacos que modifican los niveles de proteína S en plasma, como los anticonceptivos orales de tercera generación con desogestrel, los cuales causan una reducción significativa en los niveles de proteína S total y libre (47). La terapia hormonal sustitutiva causa una reducción moderada pero no estadísticamente significativa (43).

5.7.4 Déficit de Proteína S

5.7.4.1 Definición

Se acepta comúnmente que existe un déficit de proteína S, cuando existe un 65% de la concentración total observada en el plasma normal, que corresponde a 223 nm para la PS total y 60 nm para PS libre, según los valores plasmáticos medios de los controles (48).

Sin embargo, tal y como hemos explicado previamente, debido a la gran variabilidad intra e interindividual, el valor de referencia utilizado para diagnosticar un déficit de proteína S, va a depender, de la edad del paciente, el género, o ciertas situaciones fisiológicas como el embarazo, o patológicas como procesos inflamatorios o infecciosos, la prueba diagnóstica empleada, el modo de procesarla y especialmente los antecedentes personales y familiares. Es decir, el nivel de corte de proteína S libre es distinto y se encuentra muy por debajo del rango normal, en pacientes sanos respecto a aquellos con historia familiar fuerte. (49)

En líneas generales, se considerará que existe un déficit de proteína S en las siguientes circunstancias:

- Niveles < 60-65 UI/dl en aquellos pacientes con antecedente personal de TEV o historia familiar consistente de TEV.
- Niveles < 33UI/dl en aquellos pacientes asintomáticos o que presentan un primer episodio de TEV en ausencia de antecedentes familiares.
- En los neonatos y durante la infancia, se aceptan niveles más bajos de proteína S, y se considerarán como deficitarios aquellos que presenten niveles < 35% del normal.

5.7.4.2 Clasificación

El déficit de proteína S puede ser de origen hereditario o adquirido.

Déficit Hereditario:

Se origina como consecuencia de una mutación en el gen PROS1, localizado en el cromosoma 3, con un patrón de herencia autosómica dominante. Existe una copia transcripcionalmente inactiva de este gen, conocida con el nombre de pseudogen PROS2, ubicado en el mismo cromosoma, e idénticos hasta en un 97%, con la diferencia de que el pseudogen no contiene el exón 1 y aunque no parece tener ninguna relevancia clínica, su presencia sumada al gran tamaño del gen PROS 1, dificulta la identificación de las distintas mutaciones. Se han caracterizado casi doscientas mutaciones en PROS1, así como ciertas deleciones (50). La mayoría de los individuos son heterocigotos para la mutación de PROS1, aunque existen individuos homocigotos o heterocigotos compuestos con características clínicas mucho más graves.

Según si el déficit afecta al nivel de proteína S total, el nivel de proteína S libre y / o la función de la proteína S se clasifican en defectos cuantitativos (Tipos I y III) y defectos cualitativos (Tipo II).

1. Déficit de Tipo I: caracterizado por la disminución del nivel antigénico de la PS total y libre y una función reducida de proteína S. Es el tipo clásico del déficit hereditario. La mayoría de las mutaciones responsables de este déficit son mutaciones sin sentido, aunque se han informado microinserciones, microdeleciones y mutaciones en el sitio de unión, todas ellas localizadas a lo largo de PROS1 (51).

2. Déficit de Tipo II: es un defecto cualitativo, caracterizado por niveles normales de proteína total y libre, con una función reducida de la proteína S. Son poco frecuentes y estas mutaciones pueden afectar a la estructura de la proteína S o interferir con la carboxilación de la proteína. Generalmente son mutaciones de sentido erróneo y se localizan en los dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF) como la mutación PS Tokushima. Sólo se ha identificado la sustitución de siete nucleótidos como responsables de esta mutación (51),(52).

3. Déficit de Tipo III: se presenta como un déficit de proteína S libre y función reducida, con niveles de proteína S total normales. Un ejemplo de ello es el polimorfismo de Heerlen PS, con una prevalencia aproximada de 0.52% en la población general. Heerlen PS, es una Proteína S con una sustitución de serina por prolina en el aminoácido 460 lo que altera su metabolismo pudiendo traducirse en un aumento del aclaramiento de la proteína. Las mutaciones que condicionan este déficit se localizan a lo largo del gen PROS 1 (51).

La coexistencia del déficit de PS de los tipos I y III en una misma familia es un hallazgo relativamente frecuente, lo que se ha interpretado como variantes de una misma enfermedad genética. (51)

La mutación PROS1 se ha detectado, aproximadamente, en el 50 por ciento de las familias con déficit de proteína S hereditaria, y se presenta con mayor frecuencia en familias con déficit de tipo I de PS, por lo que se deduce, que éste se trata esencialmente de una enfermedad monogénica causada por la heterocigosidad alélica de PROS1.

Sin embargo, el déficit tipo III es un trastorno más heterogéneo, menos frecuentemente asociado con la mutación (53).

Déficit Adquirido:

Diversas circunstancias pueden alterar los niveles de proteína S. Este fenómeno es lo que se conoce como déficit adquirido. Algunas de estas circunstancias incluyen la terapia con antagonistas de la vitamina K, los anticonceptivos orales, el embarazo, hepatopatías, la

coagulación intravascular diseminada, el síndrome nefrótico y ciertas infecciones crónicas como el VIH. Además, dado que la proteína de unión a C4b es un reactante de fase aguda, se observan disminuciones transitorias en la PS libre durante la enfermedad aguda y el estrés. El déficit adquirido de proteína S constituye un factor de riesgo independiente para el TEV. (54)

5.7.4.3 Epidemiología

En líneas generales la prevalencia del déficit de proteína S es muy baja, siendo mucho menor de lo que se pensaba anteriormente.

En la población general caucásica se estima que es del 0,1-0,7 por ciento, (54)(55)alcanzando valores máximos en Asia, especialmente en la población general Japonesa, dónde se presenta con una prevalencia del 0,48-0,63 por ciento (55).

No está claro si la mayor prevalencia de déficit de proteína S observada en la población asiática, corresponde a los distintos test diagnósticos empleados en el laboratorio, a diferencias raciales o a una mayor prevalencia de una mutación genética de PROS1 específica de un área geográfica concreta, como la mutación PS Tokushima en Japón. (51)

No obstante, resulta muy difícil estimar la prevalencia real del déficit de proteína S en la población, no sólo por la variabilidad individual descrita previamente, sino también por otras múltiples razones entre las que podemos destacar: (38)

1. Condiciones preanalíticas: la proteína S es altamente sensible a las condiciones empleadas para su almacenamiento, el tiempo prolongado hasta su centrifugación, o cualquier alteración en su procesamiento pueden causar cambios en los niveles de PS, especialmente en las pruebas de actividad.
2. Variables analíticas: valores elevados de FVIII en plasma, pueden simular falsos déficits de proteína S en plasma.
3. El uso concomitante de otros fármacos: anticoagulantes, hormonas, etc.
4. La eficacia y rendimiento del ensayo analítico utilizado: la técnica utilizada puede tener una importante repercusión en el diagnóstico. Las distintas pruebas disponibles para su medida en plasma, pueden no ser igualmente eficaces, dada la compleja regulación genética de la proteína S e interacción con otras proteínas. Si bien, todas tienen sus ventajas y sus inconvenientes, y deben ser interpretadas teniendo en cuenta sus limitaciones.

5.7.4.4 Clínica

Dado que la proteína S forma parte del sistema de anticoagulación de la sangre, las personas con déficit, presentan un estado de hipercoagulabilidad, siendo más propensas a presentar complicaciones tromboticas.

El déficit homocigoto o heterocigoto compuesto de PS, aunque es poco frecuente, suele tener una presentación fatal y en edades tempranas de la vida, en forma de TEV masivo neonatal o púrpura fulminante del recién nacido (56). La retinopatía severa del prematuro puede ser el síntoma inicial predominante.

El déficit de PS heterocigoto tiene una penetrancia incompleta y variable en la población y su presentación, no suele ser tan letal como en los homocigotos, hasta el punto de que sólo en el 50 por ciento de los casos la muerte se produce antes de los 55 años de edad y, generalmente, en presencia de otros factores de riesgo asociados.

La manifestación clínica más frecuentemente observada en pacientes afectados de déficit de proteína S es la enfermedad tromboembólica venosa, entidad que incluye la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. A pesar de que el déficit hereditario de proteína S sea poco frecuente en la población general, supone un factor de riesgo muy fuerte para TEV. (55)

El riesgo absoluto de TEV, la edad más frecuente de aparición y el riesgo de futuras recurrencias, depende de la población estudiada y su entorno familiar.

No todas las personas afectadas por la trombofilia presentan signos o síntomas de TEV. La relación genotipo-fenotipo no está bien esclarecida y todavía se desconoce por qué algunos individuos con déficit de proteína S permanecerán asintomáticos. (51)

Los pacientes con déficit de proteína S, que carecen de antecedentes familiares clínica y genotípicamente afectados, constituyen un raro factor de riesgo para TEV. El estudio MEGA (Evaluación Múltiple Ambiental y Genética de factores de riesgo para trombosis venosa) lo pone de manifiesto al comparar, los niveles de proteína S en 4956 individuos con un primer episodio de TEV en ausencia de un historial familiar, y 6297 controles, observando que sólo cuando el punto de corte para el déficit de proteína S se establece en un nivel de proteína S libre por debajo del percentil 10 aumentan la probabilidad de TEV, aunque sin significación estadística (57) y, al contrario, el mayor riesgo de TEV, se observa en pacientes con antecedentes familiares de trombofilia y TEV y aquellos con otros factores de riesgo concomitantes heredados o adquiridos, que agravan el estado de hipercoagulabilidad. En estos pacientes la edad de presentación del primer episodio de TEV es más temprana que en la población general.

La prevalencia del déficit de proteína S en pacientes con antecedentes personales de TEV, es muy superior a la observada en la población general, identificándose en el 1-13 por ciento de los pacientes afectados (55), correspondiendo igual que en la población general sana, el porcentaje más alto a la población japonesa (58) y el riesgo absoluto de TEV en familias portadoras de trombofilias hereditarias es del 0,8% por año frente a 0,1 % de riesgo en pacientes sin trombofilia, con un riesgo relativo de 9 (59).

En las mujeres, en las que pueden existir factores de riesgo adicionales en ciertas etapas de su vida como el embarazo o el puerperio, suelen tener un mayor riesgo de desarrollar TEV a edades más jóvenes que los hombres, incluso por debajo de los 30 años (60)(51).

Aun así, prácticamente el 50 por ciento de los episodios tromboembólicos que se presentan en pacientes con déficit de proteína S, no están precedidos de factores de riesgo aparentes para el TEV(61). El riesgo de TEV no asociado a factores de riesgo en pacientes con déficit de proteína S respecto a los pacientes sin déficit, es mayor que el riesgo de TEV asociado a factores de riesgo en pacientes con déficit de proteína S respecto a los pacientes sin déficit de proteína S.

Un gran estudio prospectivo de cohortes publicado en 2010, para evaluar el riesgo absoluto de TEV en pacientes asintomáticos con y sin déficit de proteína S tipo I, y otras trombofilias, concluyó que la incidencia anual de TEV no provocado fue del 0,95% en pacientes con déficit, frente al 0,05% en los familiares sin déficit, y la incidencia anual de TEV provocado fue del 0,58% en pacientes con déficit frente al 0,24% del TEV en pacientes sin déficit, es decir en los pacientes deficientes el riesgo de TEV no provocado, fue aproximadamente 22 veces mayor respecto a los pacientes sin déficits, mientras que el riesgo de TEV provocado fue solo de 2 a 3 veces mayor, en los pacientes con déficit en comparación con los sujetos sanos (55).

Otras manifestaciones de la misma enfermedad, aunque menos frecuentes son la trombosis venosa superficial y la trombosis arterial: cerebral, visceral o axilar (61).

Aunque se han descrito casos de pacientes con accidente cardiovascular en el contexto de un déficit de proteína S (62)(63), no hay significación estadística que sugiera que la deficiencia de PS es un factor de riesgo para la trombosis arterial. Los niveles de proteína S no se correlacionan con el riesgo de accidente cardiovascular (64). Aunque el riesgo de trombosis arterial pueda ser ligeramente superior en personas con deficiencia de proteína S, es probable que se deba a otros factores simultáneos.

Se ha observado que la necrosis cutánea inducida por warfarina, y la púrpura fulminante, aparecen con más frecuencia en pacientes con déficit de proteína C pero también se han asociado al déficit de proteína S homocigoto o heterocigoto combinado.

La necrosis de la piel aparece los primeros días tras el inicio del tratamiento y especialmente cuando la dosis inicial es alta, alterando bruscamente la hemostasia, lo que conduciría según la hipótesis actual a una inactivación del factor V responsable de las trombosis en la red microvascular de la piel (65).

5.7.4.5 Diagnóstico

El diagnóstico del déficit de la proteína S, es el más complejo de realizar de todas las trombofilias. Tal y como se ha explicado previamente, no existe un nivel de proteína S general, que sirva como punto de corte para clasificar a los pacientes en deficitarios o no de proteína S, debido a la gran variabilidad de esta.

Dada la gran cantidad y diversidad de mutaciones causantes del déficit de proteína S hereditario, la valoración cuantitativa o cualitativa de la proteína en el laboratorio es la única posibilidad para su diagnóstico en la práctica clínica habitual, quedando limitado el papel de las pruebas genéticas reducido al campo de la investigación.

Disponemos de dos tipos de pruebas en el laboratorio para estudiar la proteína S. Por un lado, las cualitativas, basadas en técnicas de inmunoensayo, las cuales permiten detectar el antígeno total de proteína S, o el antígeno de proteína S Libre, y, por otro lado, los ensayos de coagulación, para valorar la actividad o funcionalidad de la proteína.

-Ensayos de Coagulación

El nivel de actividad de proteína S se determina mezclando el plasma del paciente con plasma deficitario de proteína S, entendiéndose que, en presencia de PC activa, la PS inactiva los factores V y VIII alargando el tiempo de coagulación, por lo que el tiempo de formación de el coágulo es proporcional a la actividad de la proteína S del plasma. Los ensayos disponibles incluyen el tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el tiempo de Veneno de la víbora de Russell o tiempo de activación del factor Xa.

Constituye la prueba más sensible para identificar los tres tipos de déficits de PS hereditaria. Posee una sensibilidad mayor al 90%, pero la especificidad clínica es solo moderada (40–70%), ya que, esta técnica basada en la formación del coágulo mide la actividad del cofactor en sí, es decir evalúa de manera indirecta el déficit de la proteína S y, además técnicamente puede verse alterada significativamente por variables biológicas y preanalíticas como: la presencia del factor V Leiden, o altas concentraciones del F VIII, F VII o protrombina, que pueden infraestimar la actividad o tratamientos inhibidores de la coagulación como rivaroxaban, o la presencia de anticoagulantes lúpicos, que pueden sobreestimar la actividad (52).

Tiene aproximadamente un 10-15% de falsos positivos que se normalizan tras la repetición de la prueba.

Además, la medición de la actividad de PS no permite identificar a los portadores de PS Tokushima (51).

Por todo ello actualmente no se recomienda como prueba inicial de cribado de déficit de proteína S, salvo que no estén disponibles técnicas de inmunoensayo que permitan otro abordaje como primera opción (52).

-Técnicas de Inmunoensayo

Estas técnicas se basan en el uso de anticuerpos monoclonales u otros ligandos como la proteína de unión a C4b, para detectar el antígeno total y libre de la proteína S.

Determinación del antígeno de proteína S libre

Hace referencia a la fracción de proteína S funcional que circula en plasma no unida al complemento. Esta prueba es capaz de identificar la mayoría de los déficits hereditarios de la proteína S con menor posibilidad de verse alterado por otros factores, por lo que es la que mejor se correlaciona con el valor real y por tanto es la prueba de elección utilizada como primera opción en el laboratorio para el diagnóstico del déficit de proteína S, aunque su uso pueda infradiagnosticar el déficit tipo II asociado a una proteína S disfuncional.

No obstante, es altamente sensible y dependiente del tiempo de reproducibilidad, la temperatura y la dilución, pudiendo dar niveles falsamente altos de proteína S libre, de manera directamente proporcional. La tasa de falsos positivos asociadas es menor del 1%.

Cuantificación del antígeno total de proteína S (antígeno de proteína S libre y unido)

Engloba el antígeno de proteína S libre y unido. No es una prueba inicial sensible, ya que no permite identificar déficits cualitativos, y algunas deficiencias hereditarias y adquiridas de PS pueden tener niveles de antígeno de PS total normales, por lo que su uso queda restringido para la confirmación del déficit cuantitativo y ayudar en la clasificación de los subtipos I o III de deficiencia de PS.

En definitiva, no permite diferenciar los déficits de tipo II del III y no debe utilizarse como ensayo de primera línea para determinar o diferenciar la deficiencia de PS (38).

Se recomienda que los laboratorios determinen sus propios rangos de referencia para la prueba utilizada, con los donantes normales reclutados de la población local, en vez de tomar los facilitados por los fabricantes o la literatura (23).

En conclusión, el cribado inicial de déficit de proteína S recomendado por los expertos, consiste en evaluar inicialmente el antígeno de proteína S libre dada su alta capacidad para identificar la mayoría de los déficits hereditarios sin verse a penas alterado por otros factores y si es anormal, evaluar la actividad de la proteína S y el antígeno total de la proteína S (52).

Los valores anormales del ensayo deben reevaluarse después de al menos 4-6 semanas para confirmar la persistencia de la deficiencia de PS antes de que se asigne el diagnóstico final de deficiencia de PS hereditaria (38) y tener en cuenta los antecedentes familiares de trombosis al realizar el diagnóstico, independientemente de la prueba que se use (48).

A pesar de ello, grandes deleciones de PROS1 relativamente comunes, no son susceptibles de ser detectadas por los métodos empleados en el laboratorio habitualmente, y esto sumado a la heterogeneidad genética entre los déficits de tipo I y III, condiciona la baja tasa de detección de la mutación que aparece en ciertas familias (66).

-Pruebas Genéticas

Los defectos genéticos que causan los déficits tipo I y III o ambos, se localizan a nivel del gen PROS 1 y las mutaciones que causan el déficit de PS tipo II generalmente se encuentran en los dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF) siendo mutaciones de sentido erróneo.

El análisis genético mediante técnicas de PCR y secuenciación directa de DNA, constituye una herramienta importante para el estudio de mutaciones presentes en el gen PROS, aunque es poco utilizado en la práctica clínica habitual.

5.7.4.6 Cribado

En la población general el diagnóstico de déficit de proteína S debe realizarse cuando de ello se deriven ventajas médicas para el paciente que de otra manera se estaría perdiendo. Es decir, se debe utilizar para identificar individuos que están en riesgo de presentar una enfermedad o complicación que se podría prevenir con un tratamiento, ya sea indefinido o ante situaciones de alto riesgo.

Según el Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH) y la Sociedad Británica de Hematología (BSH) deberá solicitarse el estudio de déficit de proteína S:

1.En la población general:

a) Ante una sospecha clínica, es decir ante una paciente con tromboembolismo venoso (TEV) en asociación con uno o más de las siguientes circunstancias:(67)

- Fuerte historia familiar de VTE (varios familiares de primer grado con eventos trombóticos antes de los 50 años)
- Deficiencia familiar conocida de proteína S
- Primer evento de TEV antes de los 50 años.
- VTE en un sitio inusual como portal, mesentérico o vena cerebral
- TEV recurrente
- ETEV que tiene lugar durante el embarazo, puerperio o en mujeres en tratamiento anticonceptivo hormonal u hormonal sustitutivo.

En estos casos a menos que se conozca el defecto familiar específico, los individuos con TEV que precisen el cribado serán evaluados, no sólo para el déficit de proteína S, sino también para otras trombofilias hereditarias y en algunos casos para las trombofilias adquiridas, como el síndrome antifosfolípido.

No deben realizarse pruebas de rutina para el diagnóstico de déficit de proteína S en el contexto de un TEV aislado, y, especialmente, en pacientes mayores de 50 años en ausencia de un historial familiar positivo de TEV.

Por lo general, no se debe estudiar a las mujeres asintomáticas que toman anticonceptivos orales para detectar una trombofilia hereditaria ya que la incidencia de tromboembolismo venoso y de mortalidad estimada por TEV asociado a ACHO son tan bajas, que realizar el cribado de trombofilias en todas las mujeres previo inicio del tratamiento anticonceptivo no es

costo efectivo. Pero si nuestra paciente tiene un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis venosa (quedan excluidas las trombosis asociadas a Factores de riesgo por encima de los 50 años) se considerará una contraindicación relativa para recibir un anticonceptivo combinado.

b) Pacientes con necrosis cutánea secundaria a tratamiento con antagonistas de la vitamina K. En estos casos se recomienda realizar únicamente determinación de proteína C y proteína S tras la suspensión del tratamiento anticoagulante oral.

c) Pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de ETEV y trombofilia conocida de alto riesgo (déficit de antitrombina, proteína C y proteína S) principalmente en aquellos casos de más de dos familiares sintomáticos afectos. En estos casos se recomienda el estudio únicamente del factor de riesgo de trombofilia conocida.

2. En la Población Pediátrica:

- En neonatos o niños con Púrpura fulminans debe descartarse de manera urgente la existencia de déficit de proteína C y S.
- Los pacientes pediátricos afectos de leucemia aguda linfoblástica (LAL) presentan un mayor riesgo de ETEV secundario a las alteraciones del sistema hemostático y los tratamientos empleados, por lo que se recomienda descartar la presencia de trombofilia congénita subyacente en el momento del diagnóstico y previo al inicio del tratamiento.

El momento idóneo para realizar el diagnóstico es cuando el paciente está asintomático y sin tratamiento anticoagulante.

Como se ha referido previamente, el tratamiento con AVK, el embarazo, el uso de hormonas, la trombosis aguda, la enfermedad hepática y otros procesos inflamatorios pueden disminuir los niveles de PS y conferir un diagnóstico erróneo, por lo que el especialista siempre deberá examinar al paciente antes de llevar a cabo el cribado y posponerlo en el caso de que coexistan algunas de estas situaciones, al menos:(23)

- 6 meses tras la fase aguda de trombosis.
- 8-12 semanas en aquellas mujeres en tratamiento anticonceptivo hormonal o tras el parto (38).
- 4-6 semanas desde la suspensión del tratamiento anticoagulante con fármacos AVK (los cuales bloquean la síntesis de proteína C y proteína S activas). Esta interferencia puede detectarse por el aumento del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) (23).
- En el caso de HBPM los resultados no suelen verse artefactados, aunque se recomienda la extracción de la muestra previamente a la administración de la siguiente dosis de HBPM (68).

5.7.4.7 Profilaxis

La indicación de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, se determina en función del riesgo de trombosis del paciente frente al riesgo de hemorragia secundaria al tratamiento, e incluye la heparina de bajo peso molecular (LMWH), heparina no fraccionada en dosis bajas (LDUH), medias de compresión graduada (GCS) y compresión neumática intermitente (IPC).

No hay estudios publicados sobre la efectividad de la tromboprofilaxis en personas asintomáticas con déficit de proteína S (69), es decir sin historia de TEV previo, y, por tanto,

desde un punto de vista estricto, no está indicada la trombotprofilaxis, con un grado de recomendación 1C (70).

En este caso se recomienda, evitar los factores de riesgo específicos, como el uso de anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva.

En situaciones de alto riesgo de trombosis, como durante la inmovilización o postoperatorio, el uso de profilaxis anticoagulante evitará potencialmente la mitad de todos los eventos tromboembólicos en individuos trombofílicos, por lo que, en estos casos, la prevención sí se recomienda y el tratamiento de elección consiste en el tratamiento profiláctico con dosis bajas de heparina subcutánea de bajo peso molecular una vez al día.

5.7.4.8 Tratamiento

Los pacientes con TEV tienen indicación de tratamiento anticoagulante. El tipo de anticoagulación a largo plazo y la duración de la anticoagulación van a depender de la existencia de otros factores de riesgo congénitos o adquiridos.

El tratamiento habitual para pacientes con un TEV inicial en relación con un factor de riesgo transitorio es la anticoagulación durante 3 a 6 meses y los pacientes con TEV no provocado se deben tratar durante 6 a 12 meses. (71)

Los pacientes con TEV y diagnóstico de déficit de proteína S, se consideran candidatos para tratamiento anticoagulante indefinido por presentar un alto riesgo de TEV recurrente. (71)

Los pacientes con antecedentes de TEV recurrente, o un evento de TEV grave (TEV cerebral o visceral) incluso en ausencia de trombofilia, deben también considerarse candidatos para la anticoagulación indefinida.

5.8 Déficit de Proteína S y Gestación

Durante el embarazo y especialmente durante el puerperio, se produce un estado protrombótico fisiológico, debido los cambios que acontecen en el sistema de coagulación y fibrinólisis, previamente detallados: disminución de la proteína S, aumento de la resistencia a la proteína C activada, disminución del activador del plasminógeno, y por tanto de la fibrinólisis, aumento de la protrombina, del fibrinógeno, y los factores V, VII, VIII, IX y X.

La actividad de la proteína S disminuye debido a una disminución en la fracción del antígeno total y libre de proteína S, el aumento en la concentración de la proteína de unión a C4b y la disminución en la síntesis de la proteína. Esto explica la reducción del 40% en los niveles de proteína S libre durante la gestación. Conforme avanza la gestación, los niveles de PS total y libre continúan disminuyendo. (72)

Proteína S libre	IC 95% (p<0.001)
I Trimestre: 62.48± 19.58	59.31-55.61
II Trimestre: 53.36 ± 12.94	51.05-55.67
III Trimestre: 44.61 ± 10.64	42.81-46.41

TABLA 3.-DISMINUCIÓN DE PS EN LA GESTACIÓN.

En este ambiente, el potencial trombotogénico de ciertos trastornos hematológicos como las trombofilias, aumenta, por lo que, muchas mujeres portadoras, asintomáticas hasta entonces, experimentarán los primeros síntomas en esta etapa de la vida.

5.8.1 Diagnóstico

Los valores de referencia empleados como punto de corte durante el embarazo para considerar el verdadero déficit de proteína S, son rangos construidos a partir de estudios como el llevado a cabo por Ahmet et al, un estudio retrospectivo de cohorte mediante un análisis de regresión. (72).

Semanas	Media	Percentil 10	Percentil 90	Semanas	Media	Percentil 10	Percentil 90
5.0	68.4	37.0	99.7	23.0	50.2	34.7	65.6
6.0	67.0	37.0	97.1	24.0	49.5	34.4	64.5
7.0	65.8	37.0	94.6	25.0	48.8	34.2	63.5
8.0	64.5	36.9	92.1	26.0	48.2	33.9	62.6
9.0	63.3	36.9	89.8	27.0	47.7	33.6	61.8
10.0	62.1	36.8	87.5	28.0	47.2	33.3	61.0
11.0	61.0	36.7	85.3	29.0	46.7	33.0	60.3
12.0	59.9	36.6	83.2	30.0	46.2	32.7	59.8
13.0	58.8	36.5	81.2	31.0	45.8	32.3	59.3
14.0	57.8	36.4	79.2	32.0	45.4	32.0	58.9
15.0	56.8	36.2	77.4	33.0	45.1	31.6	58.5
16.0	55.8	36.1	75.6	34.0	44.8	31.2	58.3
17.0	54.9	35.9	73.9	35.0	44.5	30.8	58.1
18.0	54.0	35.8	72.3	36.0	44.2	30.4	58.1
19.0	53.2	35.6	70.8	37.0	44.0	30.0	58.1
20.0	52.4	35.4	69.4	38.0	43.9	29.6	58.2
21.0	51.6	35.2	68.0	39.0	43.8	29.1	58.4
22.0	50.9	34.9	66.8	40.0	43.7	28.7	58.6

TABLA 4.-VALORES DE REFERENCIA DE PS DURANTE LA GESTACIÓN SEGÚN AHMET ET AL.

Sin embargo, los datos obtenidos no siempre coinciden en los distintos estudios (73). Por ejemplo, los valores empleados según un estudio transversal realizado por Paidas et al, muestra como niveles de referencia para el segundo y tercer trimestre respectivamente, los siguientes: niveles de PS inferiores a 29% y 23%, los cuales difieren de los obtenidos en el estudio de Ahmet et Al (Tabla 1) (73). Durante el primer trimestre, tampoco hay un límite universalmente aceptado.

De acuerdo a las tablas de referencia elaboradas por el laboratorio del hospital para nuestra población, entre las 8 y 11 semanas de gestación, la actividad media de PS es 78.69% (IC 95% 72.53% - 85.19%) y el percentil 10 es 39.5%.

TABLA 5.-ACTIVIDAD DE PROTEÍNA S ENTRE LAS 8 Y 11 SEMANAS DE GESTACIÓN EN NUESTRA POBLACIÓN.

Además, el riesgo trombótico o de complicaciones mediadas por la placenta, en una gestante

Percentil	Proteína S (actividad)	Intervalo de confianza para el 95%	
		Mínimo	Máximo
5	33,25%	29,00%	45,00%
10	39,50%	32,50%	58,00%
25	64,50%	56,00%	72,75%
50	78,50%	73,00%	86,50%
75	94,50%	86,75%	107,00%
90	110,00%	100,40%	124,50%
95	123,25%	109,20%	135,00%

con un valor de proteína S inferior al percentil 10 durante el embarazo, en ausencia de diagnóstico previo, es incierto y por tanto la aplicación clínica de estos valores de referencia es escasa. Por ello, no se recomienda realizar el diagnóstico de déficit de proteína S durante la gestación (71) (74).

5.8.2 Aspectos Clínicos

Si bien la complicación más frecuentemente asociada con las trombofilias maternas, la constituye la enfermedad tromboembólica en la madre, es decir la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, múltiples estudios han demostrado una mayor prevalencia de trombofilias en mujeres embarazadas con alguna o varias complicaciones mediadas por la placenta, como el aborto recurrente o la muerte fetal, el retraso de crecimiento intrauterino, la preeclampsia y el desprendimiento de placenta normalmente inserta, las cuales complican entre el 1-5% de los embarazos (75) (76) (77).

Enfermedad Tromboembólica venosa

La incidencia de tromboembolismo venoso en el embarazo varía de 1 por cada 1000-2000 partos. El riesgo es cinco veces más alto entre las mujeres embarazadas que entre las mujeres no embarazadas de edad similar(78), constituyendo la principal causa de muerte entre las mujeres durante el embarazo y el puerperio, con una tasa de mortalidad materna de 0.12 por cada 10.000 nacidos (79).

Además, la enfermedad tromboembólica venosa, es a menudo infradiagnosticada durante el embarazo, ya que síntomas característicos de esta como son la hinchazón y molestias de los pies y las piernas, la disnea, o taquipnea, pueden confundirse con síntomas normales del embarazo, especialmente a término, lo que contribuye a una mayor morbi-mortalidad.

La hipercoagulabilidad, el aumento del volumen sanguíneo, la mayor capacitancia venosa y disminución del retorno como consecuencia del efecto hormonal, la obstrucción mecánica del útero, y una limitación de la movilidad propia del embarazo, favorecen el desarrollo del TEV en este periodo.

La localización más frecuente es a nivel de la extremidad inferior izquierda, con una afectación más proximal que fuera del embarazo, es decir, a nivel de las venas ilíacas e iliofemoral.

Factores de Riesgo

El factor de riesgo individual más importante para TEV en el embarazo, lo representa un antecedente personal de trombosis, seguido de la presencia de una trombofilia, tanto hereditaria como adquirida.

- Antecedente Personal de TEV

El riesgo de TEV durante el embarazo en una paciente con TEV previo aumenta entre tres y cuatro veces (OR 3,5; IC del 95%, 1,6–7,8). Hasta el 15–25% de todos los casos de TEV en el embarazo son episodios recurrentes.(80)

- Trombofilia

Aproximadamente entre un 20 y un 50% de las gestantes que presentan un TEV son portadoras de una trombofilia.(81)

El riesgo de TEV aumenta entre 3 y 13 veces durante el embarazo en el caso de gestantes con trombofilia y este riesgo es mayor en el puerperio que durante el embarazo (82), ya que el desprendimiento de la placenta conlleva la liberación de sustancias trofoblásticas locales, que, junto con la hemoconcentración postparto, hacen que el riesgo sea particularmente alto. Tres semanas después del parto, la coagulación sanguínea y la fibrinólisis generalmente han regresado a la normalidad.

Sin embargo, la condición de portador de trombofilia por sí sola, no implica un evento TEV como desencadenante necesario, sino que, la mayoría de las mujeres que presentan un episodio de TEV durante el embarazo y el puerperio, poseen otros factores de alto riesgo asociados como la obesidad, parto instrumental o quirúrgico, antecedentes personales o familiares de TEV, siendo la causa final multifactorial (83).

Aun así, las mujeres con trombofilia grave tienen un alto riesgo absoluto de TEV asociado con el embarazo, independientemente de un historial familiar positivo de TEV, y este riesgo es mayor a medida que avanza el embarazo (51)(84).

El riesgo de TEV asociado al déficit de proteína S, en ausencia de otros factores de riesgo importantes para el TEV, tal y como informó un estudio retrospectivo de 243 mujeres con antecedente de un primer episodio de TEV durante el embarazo o postparto en comparación con 243 mujeres sanas como controles, tomando como referencia valores de Actividad de la proteína S en función si se consideró un déficit leve < 56% o severo < 40% y evaluando también el Antígeno de proteína S libre considerando valores de déficit leve < 57% y severo < 40%, fue:

- En mujeres > 35 años: 1.0%
- En mujeres < 35 años: 0.7%

El déficit de actividad o antígeno de proteína S libre se asoció con un aumento de la OR para el TEV. Sin embargo, el número de pacientes para cada defecto trombofílico fue bajo y, en consecuencia, los Intervalos de confianza fueron muy amplios (84).

- Déficit severo: OR 4.1 IC 95% (0.84-19.9) p: 0.89 para la Actividad PS y OR 9,7 Antígeno PS IC 95% (1.2-76.9) p: 0.011
- Déficit leve: OR 2.6 IC 95% (1.12-5.8) p: 0.21 para la Actividad PS y OR 3,2 Antígeno PS IC95% (1.2-8.17) p:0.02

Gerhardt et al. en un estudio de trombofilias hereditarias realizado en el año 2000 en 119 mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso durante o inmediatamente después del embarazo, el cual comparan con 233 normales sin trombofilia, realizado para conocer el riesgo de TEV asociado a trombofilias hereditarias concluyen:

La prevalencia de déficit de proteína S (<55 por ciento de la actividad normal), es:

- Un 12,4% en las mujeres con antecedentes de tromboembolismo (13 de 105).
- Un 4,8% en las mujeres normales (11 de 228).

Con un RR de 2,8 (IC 95 (1,2 a 6,5 con p:0,01). Pero después de ajustar el riesgo por la presencia del factor V Leyden y el uso de anticonceptivos orales, no mostró ser un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo. Pero debe considerarse que el número de mujeres con déficit de proteína S pudo ser demasiado bajo como para identificar una influencia independiente en un análisis multivariado (78).

Una revisión sistemática de nueve estudios obtuvo una OR para TEV en gestantes con déficit de proteína S, de 4.8 (IC 95%, (2,2-10,7) Sin embargo, a pesar del aumento en el riesgo relativo, el riesgo absoluto de TEV y los resultados adversos siguen siendo bajos (85) (77).

5.8.3 Resultados Perinatales Adversos

Las mujeres con resultados adversos del embarazo son más propensas a tener un resultado de trombofilia positivo (76) y evaluar la magnitud de esta asociación ha sido el objetivo de muchos investigadores, desde que Kupferminc et Al en 1999 describiesen que, hasta el 65% de las mujeres con complicaciones obstétricas, tenía alguna forma hereditaria o adquirida de trombofilia, en comparación con el 18% de las mujeres con embarazos normales. En este estudio, la trombofilia más frecuentemente encontrada fue la deficiencia de proteína S, que se encontró con mayor frecuencia en mujeres que sufrieron muertes fetales (75).

Un estudio de casos y controles publicado en 2017 con el objetivo de evaluar esta asociación, encuentra también una mayor prevalencia de trombofilias hereditarias en el grupo de gestantes con complicaciones mediadas por la placenta respecto al grupo control (24,7% frente a 11,5%; P = 0,04)(86)

Si revisamos las distintas publicaciones existentes acerca de la relación entre las trombofilias hereditarias y adquiridas y las complicaciones mediadas por la placenta en las distintas partes del mundo, encontramos que la frecuencia de cada trombofilia y su relación con las CMP varía en función de la geografía. Por ejemplo, un estudio de casos y controles realizado en Australia encuentra una asociación modesta entre la mutación del FV de Leyden y el DPPNI y la muerte fetal (87) y un estudio prospectivo llevado a cabo en Canadá no encontró que las portadoras de FV Leyden o protrombina tuvieran mayor riesgo de CMP (88).

Wu et al en 2006 en el contexto del estudio TREATS llevan a cabo un meta-análisis que incluye 81 estudios, 72 de los cuales evaluaban la prevalencia de trombofilias y la profilaxis del tratamiento con HBPM en mujeres con trombofilia y complicaciones mediadas por la placenta. Los resultados obtenidos a favor de una mayor prevalencia de trombofilias en pacientes con CMP, son los siguientes (85):

- Todas las pacientes con trombofilia tenían un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, siendo éste mayor para la hiperhomocisteinemia.
- La mutación heterocigota de la protrombina, FV de Leyden e hiperhomocisteinemia se asociaron con un riesgo mayor de DPPNI.
- El mayor riesgo de RCIU se encontró en el caso de anticoagulante lúpico positivo, homocigosis para FV de Leyden y heterocigosis para la protrombina.

Un estudio dispuesto a indagar en las posibles variaciones geográficas en la relación trombofilia-CMP, evaluó la mutación del factor V Leiden y dos mutaciones MTHFR: C677T y A1298C en un mismo grupo étnico procedente de áreas geográficas distintas: eslovacos nativos y eslovacos romaníes. La mutación de FVL y el MTHFR C667T son más frecuentes en mujeres nativas eslovacas con embarazos complicados. En la población romaní, los resultados adversos del embarazo no dependían de la aparición de trombofilia hereditaria (89).

Las complicaciones gestacionales que se han asociado con la condición de trombofilia incluyen la pérdida o muerte fetal, la restricción del crecimiento intrauterino, la preeclampsia, y el desprendimiento prematuro de placenta.

5.8.4 Tratamiento

No todas las trombofilias hereditarias tienen el mismo riesgo de TEV asociado al embarazo.

Las mujeres con trombofilia grave tienen un alto riesgo absoluto de TEV asociado con el embarazo independientemente de un historial familiar positivo de TEV. Por tanto, estas mujeres deben ser consideradas candidatas para la tromboprofilaxis durante el embarazo, independientemente de los antecedentes familiares de TEV.

Las indicaciones de tratamiento profiláctico en gestantes con déficit de proteína S durante el embarazo y puerperio, varían entre las distintas sociedades científicas.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), basándose en las consideraciones del Colegio Americano de Cardiólogos clínicos, y el Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, considera que:

1. Las pacientes con antecedente personal de TEV y trombofilia tienen un mayor riesgo de trombosis relacionada con el embarazo, debido a la alta tasa de recurrencias de TEV observada en estos casos (90) (91) (80). Este riesgo se reduce considerablemente mediante el uso de heparina (90) y, por tanto, en el caso de gestantes con antecedente personal de TEV y trombofilia o incluso en ausencia de la misma, con antecedentes clínicos familiares de trombosis y que no están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo indica:

- a) En trombofilias de bajo riesgo (mutaciones heterocigotas de protrombina o F V Leyden, o déficit de anticoagulantes naturales): vigilancia clínica y HBPM profiláctica anteparto y postparto.
- b) En trombofilias de alto riesgo (déficit de antitrombina, síndrome antifosfolípido, trombofilias complejas o combinadas o mutaciones homocigotas del Factor V Leiden o

del gen de la protrombina A20210G) es necesario el empleo de HBPM a dosis anticoagulante anteparto y postparto.

Hay poca evidencia con respecto al régimen de HBPM que debe administrarse a dichas mujeres; la elección debe ser individualizada, generalmente administramos una dosis intermedia diaria única de HBPM, aunque no se ha demostrado que sea más eficaz que la dosis profiláctica.

2. En pacientes con déficit de proteína S en ausencia de antecedente personal de TEV, se deben tener en consideración otros factores de riesgo asociados:

El riesgo de TEV en gestante con trombofilia aumenta considerablemente en caso de existencia de antecedente o historia familiar de trombosis, aproximadamente unas cuatro veces con respecto a aquellas pacientes con trombofilia sin dicha historia familiar, por lo que establece las indicaciones de profilaxis en función de los antecedentes familiares (92). En esta circunstancia, está indicada la profilaxis:

- a) Gestante con historia familiar de ETEV, se sugiere vigilancia clínica anteparto y profilaxis posparto con HBPM a dosis profilácticas o intermedias.
- b) En presencia de F. Riesgo adicionales de ETEV (93): intervención quirúrgica, neoplasias, Lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias, edad >35 años, obesidad, hipertensión, multiparidad, hábito tabáquico, embarazo gemelar, etc...) debe considerarse la introducción de HBPM (dosis profiláctica o 14 14 intermedia) ante y posnatal.
- c) Si en este mismo grupo de pacientes no existe historia familiar de ETEV, ni factores de riesgo adicionales, se sugiere vigilancia clínica anteparto y posparto más que profilaxis farmacológica.

3. Dado el bajo riesgo de TEV estimado en pacientes con déficits de proteína S en ausencia de otros factores de riesgo asociados, las mujeres asintomáticas con déficit de proteína S no rutinariamente requieren anticoagulación anteparto.

En general, cuándo esté indicada la anticoagulación durante el embarazo, esta se iniciará en el primer trimestre, ya que el riesgo de tromboembolismo aumenta desde el principio del embarazo, retirándola al menos 12 horas antes del parto o cesárea por el mayor riesgo de sangrado especialmente si se emplea anestesia neuroaxial.

Si la paciente ha llevado profilaxis durante el embarazo con HBPM, esta se mantendrá sistemáticamente durante las 6 primeras semanas del puerperio, junto con el uso de medias elásticas compresivas (ante y posparto).

4. Postparto

- a) No hay pruebas sólidas de que la profilaxis posparto sea necesaria en mujeres asintomáticas con déficit de proteína S (94).
- b) En pacientes con factores de riesgo de TEV deben recibir HBPM durante al menos durante 7 días.
- c) Como el parto por cesárea es un factor de riesgo para el TEV y el 80% de las embolias pulmonares acontecen tras una cesárea, se sugiere el uso de anticoagulación con dosis profilácticas postparto para las mujeres que se someten a un parto por cesárea y tienen deficiencias de proteína S (84).

5.9 Placentación y Circulación Útero-placentaria

El desarrollo de una adecuada circulación útero-placentaria es la base para lograr el desenlace exitoso de un embarazo. La placenta constituye un órgano clave en este proceso y desempeña, no sólo funciones de transporte, sino también endocrinas e inmunomoduladoras fundamentales para la gestación.

El inicio de la placentación comienza aproximadamente una semana después de la fecundación, cuando el blastocito se ancla a la pared uterina, rodeado de una capa celular de trofoectodermo, la cual se dividirá en una capa interna o citotrofoblasto constituido por células pluripotenciales con un solo núcleo, capaces de multiplicarse y dividirse y, una capa externa continua de células multinucleadas a modo de cubierta, llamada sincitotrofoblasto.

Para que esto suceda, se requiere un endometrio receptivo, lo que se consigue gracias al efecto de los estrógenos y progesterona en la segunda fase del ciclo y a la presencia de sustancias como leucocitos, linfocitos T, NK, y macrófagos que juegan un papel en la regulación de la invasión del trofoblasto y la angiogénesis. A este proceso se le conoce con el nombre de decidualización.(95)

El sincitotrofoblasto, con gran actividad citolítica, inicia su proceso de proliferación e invasión de la decidua uterina favorecido por una atmósfera de hipoxia (96). Cuarenta y ocho horas más tarde se inicia la formación del espacio intervelloso, al aparecer en la masa sincitial, vacuolas que se unen formando lagunas en las que terminarán las arterias espirales. Aproximadamente el día trece, las células del citotrofoblasto penetran en el sincitotrofoblasto y comienzan a formarse las vellosidades coriales, que constituyen la unidad estructural de la placenta, formada por un eje de tejido conectivo, células de Hofbauer y un capilar fetal, que entrará en contacto con la sangre materna en el espacio intervelloso, este proceso se completa un par de semanas más tarde (95).

Al ser invadidos por el sincitotrofoblasto, los vasos sanguíneos maternos terminales que irrigan el endometrio y el miometrio subyacente, se ocluyen y sufren una serie de modificaciones a través de la pérdida de su pared muscular por adelgazamiento de la túnica media y sustitución de esta por material fibrinoide, lo que les permite aumentar su calibre, disminuir la resistencia vascular a nivel del lecho placentario, y perder la capacidad de responder al sistema nervioso autónomo. Este proceso tiene lugar en dos oleadas, una primera fase que sucede en el primer trimestre y afecta al segmento intradecidual de las arterias espirales y, una segunda fase de la semana 16 a la 22 que afecta al segmento intramiometrial de estas arterias(97).

La secreción de factores angiogénicos por parte del citotrofoblasto, como el factor de crecimiento placentario (PLGF) y el factor de crecimiento endotelial (VEGF-C), favorecen la remodelación vascular.

La sangre materna rica en oxígeno, llega a través de las arterias espirales remodeladas al espacio intervelloso de forma pulsátil y entra en contacto con las vellosidades coriales de la placenta, que contienen la sangre fetal a partir de la semana 10 de embarazo, momento en el que se inicia el intercambio de los gases respiratorios, nutrientes y sustancias de desecho a través de esta barrera, sin que se mezclen la sangre fetal y materna. Este complejo sistema recibe el nombre de placenta, constituida por una parte fetal o placa coriónica, el espacio intervelloso que contiene los villi coriónicos y la cara materna o placa basal. La sangre es canalizada hacia el feto a través de la vena umbilical. En condiciones normales, un 30% se

dirige hacia el ductus venoso y el resto es conducida a través de la vena porta, a las venas intrahepáticas (98).

La sangre procedente del feto se dirige a través de la aorta abdominal a las arterias umbilicales para la captación de oxígeno y nutrientes a la placenta, cerrando así la circulación feto-placentaria.

La placenta irá creciendo progresivamente durante el embarazo, a la vez que presenta un adelgazamiento progresivo y al final del mismo en condiciones normales, mide unos 15-20cm, pesa unos 600 gr y tiene un grosor de unos 4 cm (98).

5.9.1 Patología Materno-Fetal mediada por la placenta

Una placentación anormal se asocia con un grupo importante de patologías materno-fetales que, en conjunto, suponen entre el 1-5% del total de complicaciones que acontecen durante el embarazo, con una importante repercusión tanto en la morbilidad como en la mortalidad fetal.

Las complicaciones mediadas por la placenta (CMP), incluyen, la pérdida fetal precoz recurrente, la pérdida fetal tardía, la restricción del crecimiento intrauterino, la preeclampsia y el desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.

Los hallazgos anatomopatológicos placentarios de pacientes con CMP reportados por varios estudios, coinciden en una serie de características como la presencia de vellosidades avasculares, evidencia de áreas de desprendimiento, aumento de la proliferación del citotrofoblasto, depósito de fibrina, ausencia de los cambios fisiológicos y remodelado de las arterias espirales, presencia de necrosis fibrinoide e infartos vellosos (99).

Algunas de las lesiones que caracterizan la obliteración de los vasos sanguíneos son significativamente más comunes en pacientes con trombofilias, como los infartos de las vellosidades, infartos múltiples y la presencia de necrosis fibrinoide, los cuales están especialmente asociados con la restricción del crecimiento fetal (99).

El carácter trombótico de las lesiones vasculares placentarias encontradas en pacientes con CMP, así como el hecho de que algunas de ellas sean más frecuentes en pacientes con trombofilias, sugiere que existe una fuerte relación de causa y efecto entre estas alteraciones hematológicas y los malos resultados perinatales, como consecuencia de una mala perfusión útero placentaria (75) (100).

Sin embargo, si se revisa la literatura, múltiples estudios han sugerido tan sólo una asociación modesta entre las trombofilias y CMP (76) y a pesar del aumento en el riesgo relativo, el riesgo absoluto de TEV y CMP en pacientes con trombofilia sigue siendo bajo (77).

En un estudio de cohortes prospectivo de 2034 mujeres sanas, en el que se evalúan, el factor V Leyden, la mutación del gen de protrombina, los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C y el polimorfismo de trombosmodulina C1418T (101), se concluye que sólo la mutación del gen de la protrombina confiere un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, con una OR 3,58(IC95%(1,2-10,61). Este estudio no tuvo en cuenta el déficit de proteína S.

Actualmente los mecanismos patogénicos responsables de la vasculopatía siguen sin estar claros, y se desconoce por qué ciertas mujeres con trombofilia presentan CMP y otras no. Es posible que influyan otros factores locales a nivel del tono vascular y el sistema de la

coagulación en los vasos placentarios, que finalmente, conduzcan al infarto y la insuficiencia placentaria. (102).

Como consecuencia de esta falta de asociación consistente hasta la fecha, la predicción y prevención de estas situaciones es limitada, y la inducción del parto en el momento idóneo representa prácticamente la única estrategia de tratamiento eficaz, especialmente en los casos de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.

A continuación, se describen las complicaciones obstétricas mediadas por la placenta.

5.9.1.1 Pérdida Gestacional

La terminología utilizada para las distintas pérdidas del embarazo debe ser lo más clara y estandarizada posible entre las distintas sociedades científicas con el fin de que puedan compararse los distintos estudios e investigaciones asegurando la validez estadística, así como intentar que tengan una correlación clínica y fisiopatológica en lo máximo de lo posible para cada uno de ellos, que permita abordarlos con la particularidad que requieren.

Simultáneamente, debe evitarse la utilización de términos generales que puedan resultar peyorativos pues, se trata de un problema con una importante carga emocional para todo el entorno familiar y cada circunstancia requiere un estudio y manejo diferente.

Por ello, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología recomienda el uso de "pérdida de embarazo" como término general y recomienda evitar otros términos como "aborto espontáneo, embarazo bioquímico o huevo huero", por su escasa significación clínica y considerarlos poco sensibles con el paciente (103).

Conviene diferenciar el periodo en el que se produce la pérdida gestacional. Hablamos de pérdidas gestacionales precoces las que ocurren por debajo de las 10 semanas, las cuales a su vez pueden ser pérdidas gestacionales preembrionarias si ocurren por debajo de las 6 semanas y embrionarias las que ocurren entre las 6 y las 10 semanas. Hablamos de pérdidas fetales cuándo se producen por encima de las 10 semanas. A su vez pueden ser tempranas por debajo de la semana 16 y tardías por encima de la semana 16 (104).

5.9.1.1.1 Pérdida Gestacional de Repetición

La pérdida gestacional de repetición (RPL) es considerada un problema reproductivo heterogéneo y multifactorial cuya definición y manejo clásicamente ha presentado ciertas diferencias entre las distintas Sociedades científicas.

-Definición:

Inicialmente, la definición comúnmente aceptada del aborto espontáneo recurrente era la presencia de tres o más abortos espontáneos consecutivos, menores de 10 semanas, (105) pero a lo largo de los años esta definición ha ido sufriendo modificaciones.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y el Comité Internacional para la Monitorización de las Tecnologías en Medicina Reproductiva y la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera la pérdida fetal de repetición como la pérdida de dos o más embarazos clínicos fallidos según lo documentado por ecografía o examen histopatológico y no necesariamente consecutivos (106).

En el último consenso de La Sociedad Europea de Reproducción humana y embriología, esta circunstancia se define como la pérdida de dos o más embarazos antes de las 10 semanas de gestación, entre las que se incluyen los denominados abortos bioquímicos y los abortos con resolución espontánea de localización incierta, es decir aquellas que no llegan a ser documentadas por sonografía o anatomía patológica (103).

El motivo por el que se ha decidido ampliar el concepto e incluir los embarazos bioquímicos y embarazos no visualizados (embarazos ectópicos) en la definición de pérdidas de repetición proviene de un estudio de cohorte retrospectivo de 587 mujeres en el que se demuestra que este tipo de pérdidas gestacionales tienen el mismo impacto negativo en un futuro embarazo que las pérdidas de un embarazo intrauterino demostrado(107).

Se recomienda diferenciar entre el término de “pérdida recurrente del embarazo” para describir a toda interrupción recurrente del embarazo y reservar el término “aborto recurrente” para referirse a las pérdidas de embarazo confirmadas como pérdidas intrauterinas (103). Los embarazos de repetición se clasifican en primarios cuándo tienen lugar en mujeres que nunca han logrado un embarazo a término o secundario aquel que sucede en una mujer que tiene un hijo nacido vivo. El pronóstico para un embarazo exitoso es mejor con RPL secundario (105).

Debido a la variabilidad de conceptos, estimar con exactitud la incidencia real de este problema es difícil, observándose pequeñas variaciones en función de los criterios empleados. Pero, en general, se estima que afecta entre el 2-5% de las mujeres en comparación con la tasa de incidencia de una pérdida gestacional precoz, del 11 al 13%.

Se estima una incidencia algo inferior al 5% cuándo el RPL es definido como 2 embarazos clínicos fallidos consecutivos y un 1% cuándo el RPL es definido como ≥ 3 embarazos clínicos fallidos consecutivos (108).

Las pérdidas previas incrementan el riesgo de una nueva pérdida gestacional, de modo que después de una primera pérdida, la tasa aumenta ligeramente a un 21% y después de dos o tres pérdidas, la tasa es del 31 % (105).

Las recomendaciones acerca de cuál es el momento óptimo para comenzar el estudio de la pareja con pérdidas fetales de repetición va a depender de la situación particular de cada pareja, pero existe evidencia a favor de que se inicie ya a partir de 2 abortos ya que el número de abortos previos como hemos referido constituye el factor predictivo más importante de un nuevo aborto y tras 2 abortos previos la probabilidad de un tercer aborto es del 21-25%, muy superior a la esperada por azar (0.3%) (109).

-Etiología:

La pérdida gestacional recurrente constituye un verdadero problema en el área de la reproducción, ya que a pesar de que se han identificado múltiples causas involucradas en la etiopatogénesis como la edad, factores anatómicos, inmunológicos, genéticos, endocrinos, infecciosos, trombofílicos y ambientales hasta en un 50% la causa es desconocida (110).

- a) Factores Genéticos: La tasa de anomalías cromosómicas en pacientes con RPL es del 50-60%, similar a parejas con un aborto espontáneo en etapas tempranas. Hasta en un 2-4% uno de los miembros de la pareja presenta una reorganización cromosómica estructural equilibrada frente a un 0,7% en la población general, fundamentalmente traslocaciones recíprocas y robertsonianas (111).

- b) Factores endocrinos: Presentes en el 15-60% de los RPL. Entre ellos destacan la diabetes mellitus mal controlada (DM), el síndrome de ovario poliquístico (SOP), y las alteraciones del tiroides, incluyendo la presencia de anticuerpos antitiroideos incluso en mujeres eutiroideas. El papel de la insuficiencia lútea en la pérdida gestacional temprana y RPL es controvertida.
- c) Factores Uterinos: Las Anomalías congénitas adquiridas representan el 10-15% de las causas de RPL. De ellas la más frecuente es el útero septo, que representa un 35%, con una tasa de aborto superior al 60% (112). Otras causas implicadas incluyen los leiomiomas submucosos, el síndrome adherencial y la adenomiosis. Es probable que la receptividad endometrial esté involucrada en los RPL ya que juega un papel importante en el proceso de invasión, proliferación del blastocito y placentación (113). No hay datos que demuestren la asociación entre miomas intramurales y suberosos, o los pólipos endometriales y RPL, o bien esa asociación es controvertida (111).
- d) Enfermedades autoinmunes: Se sabe que el sistema inmune tiene un papel muy importante durante la implantación y desarrollo embrionario, permitiendo a la madre tolerar un organismo semiallogénico gracias a un mecanismo complejo en el que participan proteínas reguladoras del complemento y NK regulando el crecimiento placentario y del trofoblasto, en la interfaz endometrial, aunque su funcionamiento no es bien conocido y por tanto aunque es muy probable que esté implicado en un porcentaje de los RPL de origen desconocido, es difícil saber en qué medida (114). El síndrome antifosfolípido está presente entre el 5 y el 15 por ciento de las pacientes con RPL. El mecanismo por el que el síndrome fosfolípido puede provocar pérdidas fetales de repetición no está claro. Por un lado, en las placentas de algunas pacientes se han encontrado signos de insuficiencia asociada a trombosis, pero no en todas y por otro lado, la presencia de anticuerpos antifosfolípido podría afectar al proceso de señalización celular implicado en la invasión y proliferación del trofoblasto mediante la activación defectuosa del complemento, capaz de inducir la activación de plaquetas y células endoteliales, responsables de la trombosis (115). No obstante, la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) y RPL es controvertida, y actualmente excepto la asociación de aPL con la muerte fetal, existen limitaciones en la calidad de los estudios revisados que sugieran dicha relación (116). En estos casos el verdadero mecanismo por el que la heparina podría prevenir la pérdida fetal, podría ser mediante la inhibición de la activación del complemento en lugar de su efecto anticoagulante.
- e) Trombofilias: En la actualidad, la relación entre la trombofilia materna hereditaria y la pérdida fetal temprana y/o recurrente no está clara. Existe una gran cantidad de estudios en la literatura que resultan contradictorios y la fisiopatología exacta en caso de asociación no la conocemos. Sabemos que, inicialmente, el embarazo precisa una atmósfera pobre en oxígeno para una adecuada proliferación del trofoblasto y de la angiogénesis placentaria, lo que consigue mediante el taponamiento con detritus del espacio intervelloso conforme prolifera y la creación de una circulación de bajo flujo y que, en este sentido, el oxígeno podría ser perjudicial durante el período embrionario (117).

Un estudio de cohortes que incluyó a 491 pacientes, encontró que la condición de portador de una o más trombofilias maternas se comportó como un factor protector de las pérdidas gestacionales recurrentes tempranas <10 semanas, con una OR de 0,55 (IC95% (0,33-0,92) para una trombofilia y una OR de 0,48(IC95%(0,29-0,78) para varias trombofilias respectivamente (100).

Sin embargo, desde que Kupfermic et al sugirieron que la condición de trombofilia era responsable de un estado de hipercoagulabilidad y trombosis nociva para la circulación materno fetal, muchos estudios han tratado de demostrar el comportamiento de estos trastornos hematológicos como factor de riesgo.

Un estudio publicado en 2001 identificó un conjunto de micropartículas coagulantes en sangre y demostró que estaban asociadas con la pérdida fetal temprana, sugiriendo de nuevo un origen trombótico asociado con RPL (118).

Resultados contradictorios:

- Un meta-análisis del 2003 de 31 estudios de casos y controles, sí ha encontrado asociación entre la pérdida fetal temprana recurrente y F V Leyden y mutación de la Protrombina. Sin embargo no encontró una clara asociación con el Déficit de proteína S (119).
- Un meta-análisis (77) publicado en 2005, que revisó las principales bases de datos desde 1996 hasta el 2003, y analizó 79 estudios, encuentra un mayor riesgo de pérdida fetal recurrente asociado al FV Leyden, Mutación de la protrombina, y resistencia a la proteína C activada, aunque en el caso de las dos primeras ,el riesgo fué aún mayor para la muerte fetal. La única trombofilia asociada con un mayor riesgo a la pérdida fetal recurrente que a la muerte fetal fue la resistencia a la Proteína C Activada, y esta última asociación no fue significativa.
- Una revisión sistemática para evaluar la asociación entre defectos fibrinolíticos y RPL tan sólo encontró una asociación significativa para la deficiencia del factor XII (OR de 18,11(IC95%: 5,52-59,4) incluyó cinco estudios con 1096 mujeres, hasta 2006)(120).
- Dos estudios de casos y controles (121) (122) publicados en 2006 y 2007, no demostraron una asociación estadísticamente significativa entre el FV Leyden y la mutación de la protrombina con las RPL.
- Un estudio de La Cohorte Prospectiva Europea sobre Trombofilia(123) no encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre las trombofilias en general o los defectos trombofílicos específicos y el aborto espontáneo o RPL.

-Definición:

La definición de Muerte fetal clásicamente ha tenido diferentes acepciones según los distintos países, lo que ha dificultado mucho su estudio. En general, a nivel mundial se acepta como límite inferior para considerar la muerte fetal, cuándo sucede entre las 16 y 28 semanas de gestación y los 400-1000 gr de peso fetal.

La SEGO de acuerdo con la OMS, define la muerte fetal como: "la muerte anterior a la completa expulsión o extracción de su madre de un producto de concepción, con independencia de la duración del embarazo. La muerte es indicada por el hecho de que después de dicha separación, el feto no respira ni muestra ninguna otra evidencia de vida, tal como latido del corazón, pulsación del cordón umbilical o movimiento apreciable de los músculos voluntarios" y distingue:

- Muerte fetal temprana: todas las muertes "in útero" de fetos de menos de 22 semanas de gestación o 500 g. de peso. (Se refiere por tanto a las pérdidas gestacionales y fetales).
- Muerte fetal intermedia: para los fetos muertos entre las edades gestacionales de 22 a 28 semanas y peso entre 500 a 999 g.
- Muerte fetal tardía: incluye las muertes fetales a partir de los 1.000 g. de peso o mayores de 28 semanas completas.

Todas las muertes fetales ≥ 500 g deben ser registradas. Cuando el peso no está disponible, se utiliza una edad gestacional ≥ 22 semanas como criterio para registrar la muerte fetal y si no se dispone de peso ni de edad gestacional, se utiliza la longitud de corona-talón ≥ 25 cm como criterio para distinguir una muerte fetal de un aborto o pérdida.

Constituye un evento profundamente doloroso para el que los padres y su entorno no están preparados. La ansiedad, depresión y el estrés postraumático pueden afectar a ambos miembros de la pareja y los profesionales deben de estar preparados para brindar todo su apoyo durante el duelo, soporte emocional y atención psicológica profesional.

En los países desarrollados, aproximadamente complica uno de cada 200 embarazos(124), aunque esta proporción ha disminuido con los años gracias a una mejor atención prenatal.

La incidencia actual aproximadamente es de 15-20 muertes por cada 1000 nacidos vivos, con las tasas más altas en los países subdesarrollados, dónde ocurren el 98 por ciento de estas muertes fetales (125). En los países de ingresos altos aproximadamente se registran 3 muertes /por cada 1000 nacidos vivos.

-Factores de Riesgo:

Prácticamente la mitad de las muertes fetales ocurren en embarazos considerados de bajo riesgo. No obstante, cuándo sucede es imprescindible realizar una buena historia médica materna y gestacional con el objetivo de identificar la existencia de algún factor de riesgo materno o complicación obstétrica preexistente como las CMP que hubiese podido influir o desencadenar el fatal desenlace y que nos oriente en el estudio. A pesar de todos los esfuerzos la etiología es desconocida en un 5% de los casos.

La obesidad materna y el sobrepeso, el tabaquismo, el alcohol, edad materna > 35 años, primiparidad, y la atención profesional subóptima, son factores de riesgo importantes y potencialmente modificables para reducir la muerte fetal (124). Otros factores de riesgo cada vez más frecuentes en los países desarrollados incluyen los embarazos múltiples y las técnicas de reproducción asistida.

-Etiología:

En la investigación de la causa de la muerte es esencial realizar una autopsia fetal exhaustiva y un análisis microbiológico y anatomopatológico completo de la placenta. Las pruebas de diagnóstico materno se orientarán en función de la historia clínica y en general incluirán el test de Kleihauer-Betke, un estudio analítico completo, la detección de anticuerpos irregulares, y cribado de trombofilias.

Un análisis descriptivo basado en una cohorte de 915 mujeres, usando la clasificación de causas de muerte y condiciones asociadas (CODAC) para conocer las causas de muerte fetal y perinatal, de las cuales 617 eran muertes fetales de 22 o más semanas de gestación o 500 gr tras realizar la autopsia y un examen placentario en el 45-75 % de los casos, encontraron las siguientes causas (124):

Etiología	% de muerte asociado a esta causa
Insuficiencia placentaria	29%
Proceso infecciosos	12%
Accidentes de cordón	9%
Intraparto	3%
Enfermedad Materna	7% (Trastornos hipertensivos y Preeclampsia 10%)
Alteraciones congénitas	6% (Malformaciones mayores)
Atención médica deficitaria	10-60%
Inexplicables	5%

TABLA 6.- ETIOLOGÍA DE LA MUERTE FETAL INTRAÚTERO.

La insuficiencia placentaria está presente en 1 de cada 4 fetos muertos y es responsable del 50% de las muertes en las que está implicada. El crecimiento intrauterino retardado (CIR) secundario a la insuficiencia placentaria se presentó en un 40-60% de los fetos muertos y el desprendimiento de placenta previamente normalmente inserta (DPPNI) en un 14%. Los trastornos hipertensivos representan el 10% de las causas maternas de muerte fetal y el mecanismo subyacente es la insuficiencia placentaria. En un 13% de los casos se evidenciaron trombos e infartos en el lecho placentario.

-Muerte fetal y trombofilias:

Diversos estudios de casos y controles y estudios retrospectivos de cohorte a menudo han informado de una asociación, entre trombofilias y la pérdida fetal tardía.

- Un metanálisis realizado en 2003 incluyendo 31 estudios de casos y controles (119) asoció el déficit de proteína S, la mutación de la protrombina y la mutación del FV Leyden, con la muerte fetal no recurrente. Para la proteína S con una OR de 7,39(IC95% 1,28 -42,6). El FV Leyden se asoció también con la muerte fetal recurrente; pero la asociación del déficit de proteína S, con la muerte fetal recurrente fue menos clara con una OR de 14,7, pero con un IC para el 95% de 0,99 a 218.
- Un estudio realizado entre 1995 y 2001, retrospectivo de cohorte de 491 pacientes con trombofilias y antecedentes de resultados perinatales adversos, mostraron un mayor riesgo de pérdida fetal tardía y muerte fetal, CIR, Preeclampsia y DPPNI asociadas a la resistencia a la proteína C, FV Leyden, mutación de la protrombina, Hiperhomocisteinemia, déficit de antitrombina, déficit de proteína C y S, y anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. No se encontró asociación para la pérdida fetal temprana (inferior a las 10 semanas de gestación) (100).

La mayoría de los grandes estudios prospectivos tampoco han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las trombofilias hereditarias (126) y la pérdida fetal tardía o muerte fetal. Sin embargo, algunos sí describen un riesgo absoluto mayor.

La Cohorte Prospectiva Europea sobre Trombofilia (EPCOT) evaluó a 843 mujeres con trombofilia, y 541 mujeres control. El riesgo de pérdida gestacional (pérdida fetal y muerte fetal) demostró ser mayor en mujeres con trombofilia (168/571 vs 93/395 OR 1.35[95% CI [1.01-1.82]], pero sólo fue estadísticamente significativo para la muerte fetal (OR 3.6, IC del 95% 1.4-9.4): déficit AT OR 5.2 (95% CI 1.5-18.1), déficit de proteína C OR 2.3 (95% CI 0.6-8.3), déficit de proteína S OR 3.3 (95% CI 1.0-11.3), y FVL OR 2.0(95% CI 0.5-7.7) (123) (127).

En general:

-Los estudios coinciden al mostrar una asociación más fuerte entre las trombofilias y las pérdidas fetales tardías y muerte fetal en lugar de pérdidas fetales tempranas y recurrentes. Otros no encuentran ninguna asociación entre las trombofilias y las pérdidas tempranas (100).

-De todas las trombofilias, la muerte fetal se asoció más fuertemente con la deficiencia de proteína S (76) (77). Las mujeres heterocigotas para el factor V Leiden o la protrombina G20210A o con anticuerpos anticoagulante lúpico también tuvieron un riesgo significativamente mayor de pérdida más allá de las 24 semanas de gestación.

-Los factores de mal pronóstico para las mujeres embarazadas con SAF incluyen la presencia de anticoagulante lúpico y el número de anticuerpos antifosfolípido (aPL) En estudios prospectivos, el anticoagulante lúpico parece ser el principal factor predictivo de un mal pronóstico del embarazo en mujeres con SAF (128). La evidencia científica sugiere que las mujeres con aPL pero que no reúnen criterios de síndrome antifosfolípido no tienen un mayor riesgo de morbilidad obstétrica.

5.9.1.2 Preeclampsia

-Definición:

Clásicamente hemos definido la preeclampsia como la asociación de hipertensión (presión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica superior a 90 mmHg) con proteinuria significativa (> 300 mg / 24 horas) después de las 20 semanas de gestación o, incluso después del parto, en una paciente previamente normotensa.

En el año 2013 el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos modificó la definición al eliminar la proteinuria como criterio esencial, y amplió el concepto de preeclampsia a aquella hipertensión que aparece en gestantes con más de 20 semanas de gestación, con hipertensión asociada a proteinuria significativa o en ausencia de proteinuria asociada a uno o más de los siguientes criterios sugestivos de daño orgánico:

- a) Analíticos: trombocitopenia (<100.000 plaquetas), función hepática alterada (transaminasas hepáticas elevadas a concentraciones mínimas el doble de las normales), insuficiencia renal de reciente aparición (creatinina sérica elevada > 1,1 mg /dL o duplicación de la creatinina sérica en pacientes sin otra enfermedad renal).
- b) Clínicos: dolor epigástrico o hipocondrial derecho, edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales (fotopsias, escotomas, cefalea intensa, alteraciones mentales).

En el caso de presentarse en gestantes de menos de 20 semanas de gestación, deberá sospecharse hidrops fetal, o enfermedad trofoblástica gestacional.

En Estados Unidos, la preeclampsia complica aproximadamente el 5% de todos los embarazos y es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y fetal en todo el mundo (129).

Aproximadamente entre el 10-15% de las muertes maternas directas se asocian con preeclampsia/eclampsia.(130)

-Etiología:

Sabemos que la hipertensión, la proteinuria y el resto de los signos orgánicos que caracterizan a la preeclampsia, como el edema, son el reflejo de una lesión endotelial subyacente que representa la principal característica de esta patología. Como consecuencia de esta disfunción endotelial se genera un aumento de resistencias vasculares, una hiperreactividad plaquetaria, y la activación del sistema de coagulación, circunstancias que determinarán la evolución de la enfermedad.

Múltiples teorías han tratado de explicar el mecanismo fisiopatológico por el que finalmente se produce el daño endotelial. La idea inicial de que el origen de esta patología radicaba en una placentación alterada ha ido cobrando fuerza con el paso de los años, considerando que una circulación insuficiente podía conducir al estado de isquemia y estrés oxidativo observado en el tejido placentario, responsable de la activación y disfunción del endotelio vascular.

Esta placentación anómala se produce como consecuencia de un remodelado defectuoso de las arterias espirales y una invasión anormal del trofoblasto, que impide el desarrollo de un flujo útero-placentario adecuado, con la subsiguiente hipoxia del tejido trofoblástico que supondrá un ambiente de estrés oxidativo placentario (131).

En este ambiente, se ha demostrado:

-La producción intravascular disminuida de prostaciclina, y un aumento en la liberación de tromboxano, un vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria derivado de las plaquetas.

-La secreción placentaria de unos factores antiangiogénicos (sFlt-1 y endoglina) capaces de interactuar con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario alterando la angiogénesis vello-placentaria, y producir una reactividad vascular anormal responsable de una circulación materno fetal insuficiente y una disfunción vascular materna generalizada (132).

-Factores de riesgo:

Los siguientes factores predicen el riesgo de desarrollar preeclampsia. Fueron detectados en una revisión sistemática de estudios publicados en la literatura entre 1966 y 2002 para evaluar el riesgo relativo de preeclampsia (133).

A su vez los clasifica en Alto riesgo y Riesgo Moderado.(134)

Factores de Riesgo de Preeclampsia			
Alto Riesgo		Riesgo Moderado	
Factor	R. Relativo/Prevalencia	Factor	Riesgo Relativo
Historia personal de preeclampsia	RR 7.19 (IC 95%: 5.85 a 8.83).	Antecedentes familiares de preeclampsia (madre o hermana)	RR 2.90 (IC 95%: 1.70 a 4.93).
Gestación múltiple	RR 2.93 (IC 95%: 2.04 a 4.21).	Nuliparidad	RR 2.90 (IC 95%: 1.28 a 6.61).
Hipertensión crónica	Prevalencia 12.1% en pacientes con preeclampsia versus 0.3% en pacientes sin preeclampsia.	Edad (mayor de 35-40 años)	RR 1.68 a 1.96 (nulíparas) RR 1.34-2.87 (multíparas)
Diabetes tipo 1 o 2	RR 3.56 (IC 95%: 2.54 a 4.99) para <i>Diabetes pregestacional insulín dependiente</i> .	Obesidad IMC>35	RR 2.12 (IC: 1.56 a 2.88)

<p>Enfermedad renal</p>	<p>Prevalencia de la enfermedad renal 5.3% en pacientes con preeclampsia versus 1.8% en pacientes sin preeclampsia.</p>	<p>Otros: Intervalo desde el último de embarazo de 10 años, Malos antecedentes obstétricos, bajo nivel socioeconómico, raza afroamericana.</p>	
<p>Enfermedad autoinmune</p>	<p>RR 9.72 (IC 95% 4.34 a 21.75) para el <i>Síndrome antifosfolípido</i>.</p>		

TABLA 7.- FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA.

El riesgo de recurrencia de la preeclampsia es aproximadamente de un 16% y aumenta en función la severidad del primer episodio de preeclampsia, la prematuridad o edad gestacional en la que se produjo el parto previo y la obesidad materna. (135)

-Preeclampsia y Trombofilias:

Diversos estudios han documentado la presencia de lesiones vasculares placentarias en gestantes con Preeclampsia (99) (136) . Ghidini et al encuentran lesiones vasculares en distinto grado de severidad hasta en el 96% de las placentas de gestantes con preeclampsia antes de las 32 semanas de gestación, e incluso deducen que la probabilidad de diagnóstico de preeclampsia a partir de las lesiones placentarias observadas aumenta con el deterioro progresivo de la circulación útero-placentaria, manifestado por la severidad de las lesiones vasculares.(137)

Algunos estudios como el llevado a cabo por Dekker et al en 1995 ponen de manifiesto que las mujeres con preeclampsia severa de inicio temprano tienen una alta prevalencia de trombofilias. Se trata de un estudio llevado a cabo sobre 101 pacientes con antecedentes de preeclampsia severa examinadas 10 semanas después del parto. De las 101 pacientes, más del 50% presentaron algún trastorno de la coagulación, de las cuales: (138)

-De 85 pacientes a las que se les realizó test de coagulación, 21 pacientes (24,7%) tenían déficit de proteína S. La incidencia de proteína S en esta población de pacientes con preeclampsia de inicio temprano es aproximadamente 12 a 120 veces más alta que en la población de control.

-De 50 pacientes a las que se les realizó test de resistencia a la proteína C, el 16% fueron positivas.

-De 79 pacientes a las que se les realizó test de Hiperhomocisteinemia, el 17.7% fueron positivas.

-De 95 pacientes a las que se les investigó la presencia de anticuerpos anticardiolipina, el 29,4% fueron positivas.

Un metanálisis basado en la revisión de 129 estudios también sugiere un vínculo entre la preeclampsia y ciertas trombofilias (76). Según el mismo las pacientes con preeclampsia tienen una mayor frecuencia de presentar:

-Deficiencia de proteína S OR 12,7 (IC del 95%: 4-39,7).

-La mutación heterocigótica del factor V Leiden OR 1,6 (IC del 95%: 1,2 ± 2,1)

-La mutación heterocigótica del gen de la protrombina G20210A OR 2,4 (IC 95% 1.2 ± 4.7)

-La mutación homocigótica MTHFR C677T OR 1,7 (IC 95% 1.2 ± 2.3), aunque la prevalencia varió de 1 a 28.6%

-Deficiencia de proteína C OR 21,5 (IC 95% 1.1 ± 414.4), o resistencia a la proteína C comparada con los controles OR 4,6 (IC 95% 2.8 ± 7.6.)

Aunque esta asociación está basada en múltiples estudios heterogéneos de pequeño tamaño, un metanálisis del 2005, que incluyó 7522 pacientes (139), basado en 31 estudios de casos y controles de trombofilias para el factor V Leyden, la mutación de la MTHFR, la mutación de la protrombina 20210 y la preeclampsia leve y severa, encontró que la mutación del F V Leyden se asocia con un aumento de 2 veces del riesgo de tener preeclampsia leve o grave, con una OR de 1.81 (95% IC (1,14–2,87) y una OR de 2.24 (95% CI (1.28–3.94) para los casos de preeclampsia grave. Sin embargo, este estudio no evaluó el déficit de proteína S ni encontró una asociación significativa entre la preeclampsia y la mutación MTHFR y de la protrombina.

En 2006, una revisión sistemática (77) de 79 ensayos aleatorios prospectivos y retrospectivos que evalúan mujeres embarazadas o hasta 6 semanas después del parto con trombofilia, encontró, que en comparación con las mujeres sin trombofilia, el riesgo de preeclampsia aumentó con la heterocigosidad del factor V de Leyden con una OR de 2,19(IC 95% (1,46-3,27)), con la heterocigosidad de protrombina con una OR de 2,54(IC 95% 1,52-4,23) , con la mutación homocigota de la MTHFR con una OR de 1,37(IC 95% (1,07-1,76) , con la presencia de anticuerpos anticardiolipina con una OR de 2,73(IC 95% (1.65-4.51) y con la hiperhomocisteinemia con una OR de 3,49(IC 95%(1,21 a 10,11). Sin embargo, a pesar del aumento en el riesgo relativo, el riesgo absoluto de TEV y los resultados adversos en el embarazo son bajos.

Un estudio publicado en 2015, encuentra un mayor riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia en pacientes con déficit de proteína S, por debajo del percentil 10 y 5 respectivamente(140).

-Tratamiento:

El tratamiento de la preeclampsia consiste en la finalización de la gestación. No obstante, la identificación de las pacientes con alto riesgo de preeclampsia permite implementar medidas preventivas capaces de reducir la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad.

Un metanálisis publicado en 2017 por Nicolaidis et al, corrobora que el tratamiento con ácido acetil salicílico(AAs) iniciado antes de la semana 16 de embarazo, reduce de forma significativa y proporcional a la dosis, el riesgo de preeclampsia, y preeclampsia severa (141).

Diversos estudios sugieren que el uso de HBPM asociado a AAS en pacientes seleccionadas de alto riesgo de desarrollar preeclampsia, como aquellas afectas de trombofilia y antecedentes de preeclampsia severa, podría disminuir el riesgo de complicaciones mediadas por la placenta, como la preeclampsia.(142)(143).

Incluso algunos estudios, no randomizados, como el desarrollado entre 2001 y 2002 por Mello et al, concluye que la HBPM no asociada a AAS en mujeres de alto riesgo de desarrollar preeclampsia, mejora el flujo útero-placentario, restablece los cambios vasculares y reduce el riesgo de preeclampsia.(144)

Basándose en extensas revisiones, las guías de práctica clínica internacional como el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras en su guía de recomendaciones del 2018 sobre el uso de la aspirina durante el embarazo (134) y (145) basándose en el grupo de trabajo de servicios preventivos de EEUU, recomiendan la utilización de AAS a bajas dosis a partir de las 12 sg para prevenir la aparición de preeclampsia en mujeres de alto riesgo (1 factor de alto riesgo o 2 o más factores de riesgo moderado) ya que ha demostrado una reducción del riesgo relativo (146) del 10-24% y absoluto del 4-5%. Pero, además, una reducción del 16% del RR de muerte fetal, un 14% del RR de parto prematuro y un 20% del RR de CIR. No hay diferencias significativas en la reducción de la muerte materna.

El mecanismo por el que AAS a dosis bajas es un fármaco eficaz en la prevención de la preeclampsia en pacientes de alto riesgo, se basa en el bloqueo irreversible que ejerce sobre la COX-1. La COX-1 presente en el endotelio vascular es la encargada de regular la prostaciclina y tromboxano, lo que resulta en una disminución de la síntesis plaquetaria de TXA2 y sus efectos, vasoconstricción y agregación plaquetaria, sin afectar a la síntesis de prostaciclina.

5.9.1.3 Restricción del crecimiento intrauterino

-Definición:

La restricción de crecimiento intrauterino (CIR) se define como un feto con un peso estimado inferior al percentil 3 para la edad gestacional (EG) o inferior al percentil 10 para EG con alteración doppler del índice de pulsabilidad(IP) de la arteria uterina(AU) (> P95), del índice cerebro-placentario(ICP) o IP de la arteria cerebral media(ACM) (< P5) o IP de las arterias uterinas(Aut) (> P95).(147)

Complica aproximadamente el 10-15 % de los embarazos, provocando un aumento de la morbilidad perinatal debido a una mayor incidencia de: (148)

1. Parto pretérmino, asfixia perinatal, lesión cerebral, aspiración meconial, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
2. Alteraciones metabólicas: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, alteración en la termorregulación,
3. Alteraciones Hematológicas: Policitemia e hiperviscosidad, coagulación intravascular diseminada.
4. Alteraciones del sistema inmune.
5. Aumento del riesgo cardiovascular y secuelas neurológicas a largo plazo.

En este grupo de embarazos la tasa de mortalidad perinatal es hasta 7 veces mayor que en la población general. En fetos con peso < percentil 10 para la edad gestacional(EG), el riesgo de muerte fetal es de aproximadamente 1.5%, que es el doble que los fetos de crecimiento

normal y el riesgo de muerte fetal aumenta a un 2.5% en el feto menor al percentil 5 para la EG (149).

A diferencia del feto pequeño para su edad gestacional (PEG) que traduce un peso en la curva de percentiles inferior a la normalidad, es decir un PFE inferior al percentil 10 pero mayor al percentil 3 y con flujo Doppler dentro de la normalidad, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) traduce una limitación en el tiempo del potencial intrínseco del feto, de tal manera que este no es capaz de alcanzar su propio umbral de crecimiento.

A pesar de que en el 80-85% de los casos el feto PEG es un feto constitucionalmente pequeño, y con una velocidad de crecimiento normal, sin alteraciones estructurales ni del líquido amniótico, y con Doppler de la arteria umbilical normal, en un 5-10% de los casos se trata de un PEG anómalo o patológico, que corresponde a los tradicionalmente llamados CIR simétricos.

-Clasificación(150):

1. CIR Estadio I: Insuficiencia placentaria moderada. Peso fetal estimado(PFE) <p3 o <p10 con ICP <p5 o IP de la ACM<p5 o IP medio AUt > p95.
2. CIR Estadio II: Insuficiencia placentaria severa. PFE <p10 + UA-AEDV (flujo diastólico ausente en AU en más del 50% de ciclos, medido en ambas arterias umbilicales en asa libre de cordón, y en dos ocasiones separadas más de 12h)
3. CIR Estadio III: Baja sospecha de acidosis fetal. PFE <p10 + Flujo reverso diastólico en la arteria umbilical en más del 50% ciclos, en las 2 arterias y en dos ocasiones separadas > 6-12 h o IP ductus venoso (DV) > percentil 95 o flujo diastólico ausente DV o pulsaciones venosas de manera dicrota y persistente, en dos ocasiones separadas > 6-12h.
4. CIR Estadio IV: Alta sospecha de acidosis fetal. PFE <p10 + Registro cardiotocográfico (CTG) patológico (variabilidad < 5 en ausencia de medicación sedante y / o patrón desacelerativo) o Flujo diastólico reverso en el DV (en dos ocasiones separadas >6-12h).

-Factores de Riesgo:

Identificar los factores de riesgo susceptibles de ser modificables es una estrategia necesaria para prevenir complicaciones en futuros embarazos.

En los países desarrollados el tabaco es responsable de hasta un 13,9% de los casos de restricción de crecimiento, por lo que se considera el principal factor de riesgo con una Odds Ratio del 1,9 (IC 95% (1,69- 2,13) de desarrollar CIR, proporcional al consumo y con una mayor susceptibilidad en mujeres añosas y/o con antecedentes de parto pretérmino (151).

Otros factores de alto riesgo independientes asociados a la RCIU son la edad gestacional al nacer (partos y fetos pretérminos), el sexo (femenino), la hipertensión y/o preeclampsia inducida por el embarazo, las anomalías del cordón umbilical y las alteraciones en el líquido amniótico (148).

El riesgo de recurrencia de presentar en un futuro embarazo un nuevo feto con RCIU es del 23%. (152)(153)

-Etiología:

El crecimiento fetal normal se desarrolla en tres fases consecutivas que permiten el crecimiento celular, primero en número (hiperplasia celular) y luego en tamaño (hipertrofia celular) y que dependen no sólo del potencial genético del feto (30-50%), sino también de unas condiciones placentarias y maternas adecuadas que permitan establecer una circulación exitosa que aporte al feto los nutrientes que necesita para su correcto desarrollo.

El CIR es idiopático hasta en un 40% de los casos, pero basándonos en la etiología podemos clasificarlos en:

-*CIR asimétrico*: representa el 70-80% de los casos, y se caracteriza por una mayor disminución de la circunferencia abdominal que de la circunferencia y DBP cefálico, que, aunque mantiene su tamaño normal, en comparación con el resto del cuerpo puede resultar relativamente grande. Refleja una redistribución del flujo sanguíneo fetal a favor de órganos vitales como el cerebro a expensas de otros órganos menos vitales, como mecanismo de adaptación a una situación de hipoxia. Generalmente ocurre durante el segundo o tercer trimestre debido a factores extrínsecos al feto, como la insuficiencia placentaria primaria o secundaria a enfermedades maternas que generan una alteración vascular en la circulación materno-fetal y por tanto un déficit en el aporte de nutrientes al feto.

-*CIR simétrico*: supone el 20-30% de los casos restantes. Hace referencia a una restricción proporcional del crecimiento de las distintas partes del feto, como consecuencia de un problema intrínseco que afecta a etapas tempranas de la gestación. Entre sus causas debemos diferenciar las de origen fetal, materno o placentaria.

- a) Patología Fetal: (149), (154): Enfermedades genéticas o cromosomopatías (5-20%): trisomía 13 o 18, mutaciones de un solo gen, Síndrome Russell-Silver, Smith-Lemli-Opitz); Infecciones congénitas del I Trimestre (5-10%): el citomegalovirus, y la toxoplasmosis son las más comunes en los países desarrollados, pero hay otros como la rubéola, la varicela-zoster, la malaria, la sífilis y el herpes simple; Gestación múltiple: probablemente debido a que el aporte de nutrientes no satisfaga la demanda superior que existe en estos embarazos.
- b) Patología Materna (149), (154): Factores genéticos: Las mujeres que presentaron RCIU al nacer tienen mayor riesgo de RCIU en su descendencia; Enfermedades que supongan un factor de riesgo de vasculopatía o intercambio defectuoso de nutrientes: DM pregestacional, trastornos hipertensivos, cardiopatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica, anemia crónica, malformaciones uterinas; Trastornos inmunológicos: LES, síndrome antifosfolípido.
- c) Patología Placentaria: La insuficiencia placentaria es la causa más comúnmente asociada al RCIU, ya que interviene no sólo en el transporte de nutrientes, sino que también desempeña una función endocrina mediante la secreción de hormonas y factores de crecimiento que juegan un papel crucial en el desarrollo de RCIU, y contiene enzimas activas implicadas en el metabolismo fetal capaces de sintetizar proteínas y realizar la gluconeogénesis (155). El mecanismo fisiopatológico responsable de la circulación defectuosa presente en los CIR se explica como resultado de una placentación defectuosa debido a una insuficiente invasión del trofoblasto en

las arterias espirales maternas, y por tanto una anómala remodelación vascular. Esto se pone de manifiesto al monitorizar un aumento de resistencia en las arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre.

Sin embargo, el proceso implicado en el desarrollo del CIR tardío, parece una entidad diferente. No se descarta una forma leve de insuficiencia placentaria debido a una placentación algo defectuosa, pero sin gran repercusión inicial, pero también podría ser secundario a una causa que aparece por primera vez durante el II y III Trimestre, ya que estas pacientes presentan una impedancia doppler en las arterias uterinas normal durante el primer y segundo trimestre. En ellas el estudio doppler de la arteria uterina en el tercer trimestre se correlaciona mejor con la enfermedad de inicio tardío que las mediciones del primer trimestre, independientemente de los valores de corte utilizados (156).

Los marcadores de insuficiencia placentaria, factores anti-angiogénicos como la tirosín-kinasa soluble (sFlt1) y endogлина soluble (sEnd) también se han demostrado aumentados en estas pacientes con fetos con RCIU, así como una disminución de los factores pro-angiogénicos, como el factor de crecimiento placentario (PLG), similar a las pacientes con preeclampsia.

El factor de crecimiento placentario materno (PLG) es un predictor independiente de la hipoperfusión placentaria en el feto CIR (157) y por tanto capaz de discernir entre feto PEG y RCIU. Se ha demostrado que el seguimiento doppler de la unidad feto placentaria y la detección precoz de estos marcadores bioquímicos permiten detectar con la misma eficacia las complicaciones perinatales en el CIR (158).

Las alteraciones anatómicas de la placenta y el cordón como la arteria umbilical única, la inserción del cordón marginal, la placenta bilobulada, o circunvalada, hemangiomas placentarios, o la displasia mesenquimatosa placentaria pueden afectar, aunque parece que, con menor repercusión, a la circulación fetomaterna (154). No se ha demostrado un mayor riesgo de RCIU en la placenta acreta y la placenta previa. Causas iatrogénicas como la radioterapia pélvica deben tenerse en cuenta en pacientes con estos antecedentes.

-Restricción de crecimiento intrauterino y trombofilias:

A menudo se ha demostrado la existencia de extensas áreas necróticas en la placenta de mujeres con RCIU (99). Conocer la asociación de ciertas trombofilias, así como su repercusión en la placentación y desarrollo de la RCIU, ha sido el objetivo de múltiples estudios, con la finalidad de poder prevenirlo.

Diversos estudios han demostrado que ciertas trombofilias hereditarias, como bajos niveles de proteína S en suero materno se asocian con embarazos complicados con una RCIU (159) (73) (160) (161) (162).

De Bonis et al (159) encontraron que, con un valor de corte del 47%, el valor de PS libre tenía una sensibilidad del 70,1% y una especificidad del 75,4% para la identificación de la RCIU, y una proporción de probabilidad positiva y negativa de 3 y 0,3 respectivamente.

Alferivic et al realizaron una revisión sistemática entre 1990 y el año 2000 y encontraron que las mujeres con RCIU tenían una mayor prevalencia de mutación heterocigótica del gen de protrombina G20210A, mutación homocigótica MTHFR C677T, deficiencia de proteína S o anticuerpos anticardiolipina. (76)

-Tratamiento:

En el mismo metanálisis citado previamente, publicado en 2017 por Nicolaidis et al, se comprueba una reducción significativa y proporcional a la dosis, del riesgo de RCIU atribuido al tratamiento con AAs iniciado antes de la semana 16 de embarazo. El riesgo de RCIU se calculó mediante intervalos de confianza al 95%, usando modelos de efecto aleatorio.(141)

Gris et al. en un ensayo prospectivo que comparó dosis bajas de aspirina versus HBPM para mujeres embarazadas con una pérdida fetal y un trastorno trombofílico constitucional, encontraron que el peso al nacer fue mayor en las mujeres tratadas con enoxaparina. Además, los recién nacidos pequeños para la edad gestacional fueron más frecuentes en pacientes tratados con aspirina en dosis bajas.(163)

En 2012, un estudio desarrollado por Conserva et al encontraron que el régimen profiláctico de HBPM reducía significativamente la tasa de recurrencia de RCIU o PEG. (164)

5.9.1.4 Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta

-Definición:

El desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta (DPPNI), es la separación parcial o total de una placenta no previa de la decidua uterina, antes de la expulsión fetal, debido a la ruptura de los vasos maternos, de modo que el área desprendida no es capaz de mantener un adecuado intercambio de gases y nutrientes.

Su incidencia oscila entre el 0,5-1% y suponen el 10-20% de las muertes perinatales y asfixia perinatal y el 10% de los nacimientos pretérminos, y fetos con bajo peso al nacer.

Esta patología produce también una mayor morbilidad materna debido al desarrollo de hemorragias obstétricas, lo que aumenta el riesgo de necesidad de transfusiones, histerectomía urgente, coagulopatía intravascular e insuficiencia renal. Aunque la mortalidad materna es poco frecuente, el riesgo es hasta siete veces mayor que la tasa global de mortalidad materna (165).

Clínicamente se manifiesta con sangrado vaginal, molestias abdominales, irritabilidad uterina, restricción del crecimiento fetal y signos de redistribución cerebral y/o anemia fetal.

El diagnóstico está basado en la clínica y el examen ecográfico, y requiere diagnóstico diferencial con cualquier otra patología capaz de producir dolor y sangrado en el III Trimestre, especialmente la placenta previa.

-Factores de riesgo:

Una revisión de 2100 artículos entre los que se incluyeron estudios de cohorte, estudios de casos y controles o series de casos que examinaron los factores de riesgo asociados con el desprendimiento de la placenta, de los que finalmente fueron incluidos 87 (no se incluyó ningún ensayo controlado aleatorio), ponen de manifiesto una serie de factores de riesgo asociados al DPPNI, los cuales coinciden prácticamente (165) con estudios previos (166), (167).

Factor de Riesgo	Odds Ratio / Riesgo Relativo
Antecedente personal de DPPNI	OR 3.2-25.8
Antecedente personal de Preeclampsia	OR 1.9
Antecedente personal de Pérdida fetal	OR 1.4-3.4
Antecedente personal de Muerte fetal	OR 1.6-13.1
Corioamnionitis	OR 6.50 (168)
Rotura Prematura de Membranas	OR 1.8-5.9
Gestación Múltiple	OR 2-2.9
Preeclampsia	OR 1.9-4.4
RCIU	OR 1.3-4.1
Hipertensión Gestacional	OR 1.5-2.5
Anemia materna	RR 2.23
Polihidramnios	OR 2.5
Oligoamnios	OR 2.1
Alteraciones uterinas	OR 8.1
Placenta Previa	OR 3.2-5.7
Tabaco	OR 1.5-2.5
Alcohol	OR 1.6-2.8
Enfermedad Renal	RR 1.54
Fiebre Intraparto	RR 1.17
Edad materna > 35 años	OR 1.3-2.6
Edad materna < 20 años	OR 1.5
Multiparidad	OR 1.3
Trombofilia	OR 1.4-7.7
AFP y HCG	OR 2.9

TABLA 8.-FACTORES DE RIESGO DE DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA.

La α -fetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana (HCG) secretada a nivel del sincitotrofoblasto, aunque también por el saco vitelino, el hígado, y el tracto gastrointestinal fetal, están presentes en la circulación materna. Altos niveles de AFP y HCG se asocian con resultados perinatales adversos como consecuencia de una circulación placentaria defectuosa, especialmente cuando ambos están elevados simultáneamente, con una OR de 2,9 (IC 95%(2-4,3). Este hallazgo ha permitido el desarrollo de modelos de predicción logística que

incorporan parámetros adicionales como la edad materna, el IMC, la paridad y la hipertensión crónica para predecir el riesgo de CMP.

El Riesgo de recurrencia de DPPNI oscila alrededor del 6%. (169)

-Etiología:

El DPPNI puede originarse por un factor agudo o una patología crónica.

El DPPNI que se origina de manera brusca, supone solo una pequeña proporción de todos los casos. Se debe a un traumatismo o a la rápida descompresión de la cavidad tras la RPM, lo cual genera un sangrado y la liberación del factor tisular que pone en marcha la síntesis de trombina.

Lo más frecuente es que se produzca como consecuencia de una insuficiencia placentaria crónica subyacente, y progresiva (170) que parece ser la consecuencia de una placentación defectuosa inicial en relación con la invasión del trofoblasto del I trimestre, que culmina con la necrosis de la decidua, infartos placentarios y finalmente la ruptura del lecho vascular materno y la formación del hematoma.

En este último caso, la hipoxia decidual induce la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual, al actuar sobre el endotelio vascular, desencadena la producción de FT, que culmina con la síntesis de trombina (171).

La trombina, que constituye el componente principal del coágulo, pone en marcha una serie de reacciones en cadena que empeoran el desprendimiento a modo de círculo vicioso y en ocasiones conducen de manera irreversible al desprendimiento total de la placenta y a la muerte fetal.

A nivel local, aumenta la expresividad de los genes implicados en la apoptosis e induce la secreción de citoquinas en la superficie placentaria, lo que inicia un proceso de necrosis y degradación tisular, capaz de desencadenar el parto y/o la ruptura prematura de membranas (171). El riesgo de desprendimiento de membrana aumenta con el periodo de latencia desde la ruptura de membranas.

A nivel sistémico, con el paso de trombina a la circulación materna, el depósito de fibrina intravascular produce una lesión tisular y hemólisis que conduce a la coagulación intravascular diseminada, la cual clínicamente se manifiesta con una diátesis hemorrágica profunda (172). Además, es un potente uterotónico, por lo que habitualmente produce contracciones uterinas.

La alta tasa de recurrencia de desprendimiento de placenta de hasta un 11%, (173), así como un mayor riesgo observado en pacientes con historia familiar de DPPNI, y la alta prevalencia de trombofilia en este grupo, sugiere una posible contribución genética al riesgo, aunque se requieren estudios mayores a los reportados actualmente en la literatura (174).

Parece que genes relacionados con trombofilias, la hemodinámica y el estrés oxidativo, podrían influir en la etiopatogenia del DPPNI, pero por el momento tan sólo han sido identificados siete polimorfismos (F5 Arg506Gln, F5 Met385Thr, F2 G20210A, MTHFR A1298C, MTHFD1 Arg653Gln, NOS3 Glu298Asp, AGT Met235Thr) que muestran una asociación significativa en estudios individuales pero al incluirlos en un meta-análisis sólo se encontró asociación para los polimorfismos F5 Arg506Gln y F2 G20210A (174).

-DPPNI y trombofilias:

Las placentas estudiadas tras un DPPNI brusco, presentan lesiones caracterizadas por necrosis de la decidua e infiltración de neutrófilos en el amnios, corion, superficie placentaria y vasos del cordón(170), poniendo de manifiesto un proceso inflamatorio subyacente.

Cuándo el DPPNI se asocia a una historia previa de insuficiencia placentaria, se identifican lesiones crónicas de vasculopatía en la decidua, presencia de trombos intervellosos, infartos placentarios, presencia de macrófagos en la decidua, amnios o corion, y necrosis de la misma, así como una alteración madurativa de las vellosidades (si bien, procesos inflamatorios subclínicos, en ocasiones, pueden conducir a estas lesiones) (170)(175).

Una vez más, las lesiones trombóticas e infartos placentarios característicos de estas placentas, así como el mayor riesgo de trombosis asociado a la condición de trombofilia sugiere una fuerte relación entre estas y las CMP como el DPPNI.

Kupfermanc et Al (75) en 1995 reportaron en su estudio una prevalencia global de trombofilias del 70% en pacientes con DPPNI, y específicamente la OR conjunta de déficit de proteína S, proteína C, o antitrombina III, fue de 9.7 (IC 95%; 1,2-7,8).

Múltiples estudios han tratado de demostrar entre ellas una asociación significativa, pero los datos reportados en la literatura acerca de la asociación entre el DPPNI y las trombofilias son variables.

En general, la trombofilia se asocia con un mayor riesgo de desprendimiento de placenta, pero sólo se observan asociaciones significativas en algunos casos y no siempre:

-Mutación heterocigota del Factor V Leiden OR de 4,70(IC 95% (1,13-19,59))(77). En otros estudios la asociación no es significativa OR de 1,5(IC 95% (0,9 -2,7) (176)(177).

-Mutación heterocigota de la protrombina OR de 7,71(IC 95% (3,01-19,76) (77) vs OR de 12,15(IC 95% (2,45-60,39) (178) y OR 3,58 (IC 95% (1,20-10,61) para el desarrollo de CMP en general.

-Hiperhomocisteinemia OR 4.7 (IC 95%; 1.6-14.0) (179). La Hiperhomocisteinemia asociada a otros trastornos hematológicos como resistencia a APC, proteína C, proteína S, antitrombina y factor V Leiden aumenta el riesgo de desprendimiento de la placenta de 3 a 7 veces.

-La mutación homocigota de MTHFR OR 2.6; IC 95% (1.4-4.8) (179). En otros estudios la asociación no fue significativa (180) (127) y en otros incluso se muestra como factor protector con una OR 0.26 (IC del 95%: 0.08 a 0.86) (178).

Un estudio publicado en 1997 dirigido a investigar la presencia de trombofilias en pacientes cuyos embarazos se habían complicado con alguna enfermedad mediada por la placenta, encontró en el grupo de las 62 mujeres con diagnóstico de DPPPNI, un 26% de déficit de proteína S(181). Además, obtuvo los siguientes resultados: prevalencia de hiperhomocisteinemia del 24%, déficit de proteína C en el 6%, anticardiolipina IgG en un 11%, anticardiolipina IgM en 5% y anticoagulante lúpico en el 2%. De estas conclusiones sugiere que aquellas mujeres cuyos embarazos se complican por un desprendimiento de la placenta, u otras complicaciones mediadas por la placenta incluso si no hay antecedentes de interés deberían someterse a cribado de anomalías hematológicas.

Por el momento no se ha demostrado una asociación significativa entre DPPNI y trombofilias, salvo para la mutación del gen de la protrombina (74).

El resto de los polimorfismos estudiados no mostraron una asociación significativa. La mayoría de las gestantes asintomáticas a pesar de su condición de portadoras culmina un embarazo exitoso (178).

-Tratamiento:

Un metanálisis publicado en 2016 (182) refleja una disminución del riesgo de DPPNI severo en un subgrupo de pacientes con trombofilia tratados con HBPM, por lo que podrían beneficiarse de este tratamiento anteparto.

El AAS administrado antes de la semana 16 de embarazo reduce el riesgo de DPPNI de manera significativa respecto a su administración posterior a la semana 16; no obstante, la reducción del riesgo respecto a la ausencia de tratamiento no es significativa.(183)

5.10 Terapia Anticoagulante

5.10.1 Clasificación

Los fármacos anticoagulantes son esenciales para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y arterial en la población a nivel mundial.

El tratamiento antitrombótico incluye agentes antiplaquetarios y anticoagulantes.

Agentes Antiplaquetarios

Los agentes antiplaquetarios ejercen su mecanismo de acción alterando varias funciones plaquetarias, claves en la coagulación, incluida la activación, agregación, la liberación de los contenidos de los gránulos y la vasoconstricción.

El agente antiplaquetario más utilizado, conocido con el nombre de aspirina®, es el ácido acetil salicílico(AAS). El AAS posee un mecanismo de acción basado en la acetilación de la enzima ciclooxigenasa-1, a la que inhibe de manera irreversible, impidiendo la producción de tromboxano A2, y, por tanto, la agregación plaquetaria. A dosis más altas inhibe también a la ciclooxigenasa-2, que bloquea la producción de prostaglandinas y produce efectos analgésicos y antipiréticos.

Además se ha visto que acetila a nivel endotelial la NO sintetasa, lo que produce la liberación de óxido nítrico desde el endotelio vascular (184) y aumenta la actividad de la hemooxigenasa-1 en las células endoteliales, lo que conduce a una reducción del estrés oxidativo, lesiones endoteliales e inflamación (185).

Todas estas propiedades han demostrado su beneficio en el manejo de la coronariopatía y la enfermedad vascular cerebral, y finalmente en la enfermedad placentaria vascular

Los salicilatos pueden atravesar la placenta y entrar en la circulación fetal. Sin embargo, su uso durante el embarazo y lactancia se considera seguro, siempre que las dosis diarias no excedan los 100 mg, no habiéndose encontrado un riesgo significativo de sangrado ni en la madre ni en el feto, así como ningún efecto teratogénico(186). Se ha descrito un riesgo mayor de gastroquiasis (187).

A dosis altas debe ser evitada durante el embarazo y la lactancia, ya que a esas dosis se asocia con un incremento en la mortalidad fetal, retraso del crecimiento intrauterino, intoxicación por salicilato, sangrado anormal y acidosis metabólica neonatal.(188)

La aspirina es eficaz a dosis bajas como parte del tratamiento antifosfolípido, así como para prevenir la hipertensión, la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal en pacientes de alto riesgo, aunque no se ha demostrado su eficacia para la prevención de la enfermedad placentaria vascular en pacientes de bajo riesgo, ni en casos de abortos espontáneos recurrentes inexplicables (186), (189).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se consideran seguros para su uso hasta el tercer trimestre, momento en el que deben evitarse debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso, con la excepción de la administración de aspirina en dosis bajas para las indicaciones relacionadas con resultados perinatales adversos. Los datos de seguridad acerca de la excreción en leche materna de los AINES son limitados. No obstante, parece que se encuentran en cantidades muy pequeñas y el ibuprofeno debe ser el AINE de elección en las mujeres que amamantan. (190).

No hay datos suficientes sobre la seguridad de los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) -2 durante el embarazo; por lo tanto, estos medicamentos deben ser evitados.

Existen otros agentes antiplaquetarios actualmente disponibles. Entre ellos se encuentran:

- Vorapaxar: es un antagonista del receptor 1 activado por proteasa expresado en las plaquetas. Inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina y el agonista del receptor de trombina.
- El anticuerpo glucoproteína (GP) IIb / IIIa impide la formación de puentes cruzados entre plaquetas por la unión del fibrinógeno al receptor GP IIb / IIIa, así como interfiere en la adhesión inicial de las plaquetas a la pared del vaso.
- Clopidogrel, ticlopidina, ticagrelor, prasugrel y cangrelor. Inhiben la activación plaquetaria inicial mediante el bloqueo de la unión del difosfato de adenosina a un receptor plaquetario específico P2Y12, y necesario para la activación, la desgranulación, cambio morfológico, agregación y adhesión plaquetaria.

Fármacos anticoagulantes

Los fármacos anticoagulantes incluyen una variedad de agentes que inhiben uno o más pasos en el sistema de la coagulación. Según su mecanismo de acción se clasifican en:

- 1) *Inhibición enzimática directa*: Inhibidores del factor Xa: ivaroxabán, apixabán, edoxaban/ Fondaparinux e Inhibidores directos de la trombina: dabigatran/ bivalirudina, argatroban.
- 2) *Antagonistas de la Vitamina K*: warfarina.
- 3) *Inhibición indirecta mediada por antitrombina*: Heparina no fraccionada y Heparina de bajo peso molecular.

Otra manera frecuente de clasificarlos es según la vía de administración del fármaco, dividiéndose en dos grupos:

- 1) *Anticoagulantes orales*: inhibidores directos del factor Xa, inhibidores directos de la trombina, y antagonistas de la Vitamina K.

- 2) *Anticoagulantes subcutáneos parenterales*: Inhibición enzimática indirecta: Inhibidores indirectos del factor Xa e inhibición indirecta mediada por antitrombina; *Inhibición enzimática directa*: Inhibidores directos de la trombina: bivalirudina, argatroban y desirudina, Inhibidores del factor Xa: Fondaparinux.

Anticoagulantes orales:

Son en general los preferidos en pacientes no embarazadas por la comodidad de su presentación. Este grupo lo forman los inhibidores directos (inhibidor del factor Xa e inhibidor de la trombina) y los antagonistas de la Vitamina K.

Los inhibidores directos, los cuales se agrupan bajo las siglas DOACs (*direct oral anticoagulants*) tienen algunas características comunes respecto a los antagonistas de la vitamina K.

Los DOACs, en general tienen la misma eficacia que la warfarina, y un riesgo de sangrado muy similar, pero han demostrado un menor riesgo global de mortalidad asociado a un menor riesgo de hemorragia intracraneal. Por sus características permiten alcanzar un rango terapéutico estable en el tiempo y con menor variabilidad efecto-dosis dependiente y por tanto no precisan monitorización semanal, permitiendo una posología fija sin necesidad de ajuste generalmente, y que resulta segura siempre y cuando el paciente tenga una buena adherencia y realice un correcto cumplimiento del tratamiento para asegurar el efecto terapéutico. Dado que no se monitorizan, controlar el cumplimiento es más complicado en estos pacientes.

-Los inhibidores directos del factor Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban.

El FXa es el responsable de la síntesis de trombina, junto con el resto de los elementos con los que constituye el complejo protrombinasa: Xa/Va, Ca⁺⁺ y fosfolípidos, mediante la escisión de la protrombina. Este fármaco actúa directamente sobre el sitio activo del FXa, tanto aquel que va disuelto en plasma como el que está formando parte de los coágulos.

Su mecanismo de acción es rápido, alcanzando su máximo entre 1-4 horas después de su administración, y la experiencia con los antidotos es limitada (andexanet alfa), lo que hace que estos fármacos no sean apropiados en trombosis masivas o situaciones que conllevan inestabilidad hemodinámica, aun así, la reversión del efecto es rápida tras la interrupción del fármaco.

No hay inhibidores del factor Xa directo parenteral en el uso clínico.

-Los inhibidores directos de la trombina: dabigatran.

La trombina permite la síntesis de fibrina a partir de fibrinógeno, el componente estructural del coágulo, mediante la escisión de éste y la activación de los factores V, VIII, XI y XIII. Además, permite la adhesión plaquetaria y activa al TAFI. Los inhibidores directos de la trombina, tal y como su nombre indica, inhiben directamente la molécula de trombina, tanto la circulante como la que se encuentra formando el coágulo, bien mediante su interacción con el centro de activo de esta, o mediante su unión a una región de la molécula llamada "exosite I", la cual constituye el sitio de interacción de otros sustratos como el fibrinógeno, el factor V, la proteína C, o la trombomodulina. Esto será de vital importancia ya que resultarán efectivos en personas con una trombosis establecida.

De ellos, el único que tiene biodisponibilidad oral es el dabigatran. La vida media es de aproximadamente 12 a 17 horas en condiciones normales, y los efectos anticoagulantes máximos se logran dentro de las dos o tres horas posteriores a la ingestión. Para situaciones de emergencia, existen antídotos específicos para revertir los efectos del dabigatran gracias al idarucizumab. Se está investigando un posible aumento del riesgo trombotico tras la interrupción brusca del tratamiento. Por lo que debe considerarse la terapia puente previa suspensión.

El dabigatran se asocia con síntomas de dispepsia y un mayor riesgo de hemorragia digestiva por lo que debe evitarse en pacientes con enfermedades digestivas o antecedente de hemorragia digestiva.

En general, el uso de estos anticoagulantes orales inhibidores directos, no es el más adecuado en aquellos pacientes que puedan tener una mala adherencia, en primer lugar, por la ausencia de monitorización rutinaria y la corta vida media, lo cual dificulta saber si está realizando el tratamiento de manera adecuada y, en segundo lugar, porque la falta de una sola dosis puede dejar al paciente mal anticoagulado y con mayor riesgo de trombosis, algo que no ocurre ante uno o dos olvidos de warfarina.

No se consideran de elección: en pacientes con válvulas protésicas en los que el riesgo de trombosis es mucho mayor, en insuficiencia renal o hepática grave debido a su aclaramiento y metabolismo por dichas vías y en pacientes obesos (IMC>40).

Ni los inhibidores del FXa ni los inhibidores directos de la trombina, deben ser administrados durante el embarazo ni la lactancia debido a riesgos observados en estudios con animales y datos insuficientes de seguridad en humanos. Se tiene conocimiento de que existe una transferencia placentaria limitada, así como a la leche materna. Tampoco está respaldado su uso en el síndrome antifosfolípido por lo que de momento no se recomienda (191).

-Antagonistas de la Vitamina K: Warfarina

La Warfarina es un antagonista de la vitamina K y forma parte del grupo de los llamados cumarínicos como el acenocumarol. Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes. Su rango terapéutico es estrecho y fácilmente modificable por distintos factores, pudiendo aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas según su nivel en sangre por encima o por debajo del rango terapéutico por lo que requiere monitorización semanal mediante el control del INR.

Estos factores capaces de influir en el rango dosis-respuesta incluyen la biodisponibilidad, cambios en la dieta, reducción de la ingesta, la síntesis endógena de vitamina K a nivel del tracto digestivo, el metabolismo hepático, enfermedades médicas agudas o interacciones con otros fármacos como ciertos antibióticos.

Existe una amplia experiencia en su uso, son baratos y de fácil acceso y además es fácilmente reversible con vitamina K, concentrado de protrombina o plasma fresco, esto hace que sea de elección en aquellos pacientes que por su circunstancia requieren un rápida y frecuente reversión de la anticoagulación o en malos cumplidores puesto que se acompaña de un control estricto y tal cómo se ha explicado previamente la falta de una o dos dosis, no dejan al paciente fuera de rango terapéutico.

Este control nos permite aumentar la anticoagulación ajustando la dosis cuando es necesario, permitiendo asegurar el efecto terapéutico en pacientes con válvulas protésicas de alto riesgo

trombótico, peso corporal extremo o aquellos que toman medicamentos con los que pueda interactuar la warfarina viéndose alterado su efecto.

Por el momento no se han encontrado efectos secundarios ni tóxicos al utilizar dosis altas de warfarina siempre que el INR se encuentre dentro del rango terapéutico. Tras su interrupción no se ha registrado un aumento del riesgo de trombosis.

Son altamente eficaces en la prevención de la enfermedad tromboembólica arteriovenosa, utilizándose con mucha frecuencia en patología coronaria y cardiovascular, así como en el síndrome antifosfolípido.

Conseguir un buen control con este fármaco en el embarazo es muy complicado, debido a la alta prevalencia de náuseas y vómitos que pueden alterar su biodisponibilidad. Lo mismo ocurre en pacientes con enfermedades que puedan alterar la absorción del fármaco. Alcanza concentraciones máximas a los 90 minutos y tiene una vida media de 36-42 horas.

Complicaciones

En la población general, el riesgo de sangrado asociado al tratamiento con anticoagulantes a largo plazo es del 2,8% anual, por lo que, actualmente la indicación de tratamiento en pacientes asintomáticos con déficit de proteína S es controvertida. Sin embargo, la tromboprolifaxis transitoria durante la exposición a factores de riesgo de TEV exógenos, es hoy en día altamente recomendada incluso en sujetos no deficientes, ya que hasta el 50% de los episodios de TEV se producen ante estos factores. En este caso se realizará con anticoagulación parenteral.

Otra de las complicaciones para tener en cuenta en pacientes con déficit de proteína C o S que realizan tratamiento con warfarina, es la necrosis de la piel mediada por un ambiente transitorio de hipercoagulabilidad, que se desarrolla en un corto periodo de tiempo tras el inicio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K que producen un brusco déficit de proteína C, lo que resulta especialmente notorio en aquellos pacientes que tienen un déficit congénito de la misma. Sin embargo, este riesgo no supone una contraindicación para su uso en estos pacientes y, para evitar esta complicación, puede administrarse warfarina superpuesta con heparina, en caso de que no exista la alternativa de administrar anticoagulantes orales directos.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) atraviesan fácilmente la placenta produciendo su efecto anticoagulante en el feto (192).

La vitamina K es un cofactor necesario para la carboxilación de los residuos de glutamilo de distintas proteínas, lo que crea sitios de unión al calcio indispensables para la acción de estas. Esta vía de activación no sólo ocurre con los factores de coagulación II, VII, IX y X; proteína C; y proteína S, sino también con otras proteínas vitamina K dependientes como la osteocalcina, que contienen residuos de carboxi-glutamilo, cuya carboxilación por la vitamina K permite el depósito de calcio en los huesos. De acuerdo a esto, las consecuencias de la warfarina en el feto no se limitan al efecto anticoagulante.(193)

El feto es especialmente vulnerable a los efectos anticoagulantes de la warfarina debido a la inmadurez hepática y baja concentración de factores de coagulación en sangre, que no puede ser compensada por los factores maternos ya que estos no atraviesan la placenta. Las consecuencias del efecto anticoagulante constituyen el mayor riesgo de hemorragias intracraneales, y o muerte fetal durante cualquier trimestre de embarazo, siendo

especialmente alto durante el parto y tras él. Por ello si se desencadena el trabajo de parto en una paciente bajo tratamiento con warfarina se debe considerar el parto por cesárea para disminuir el riesgo de hemorragia fetal.(194)

Pero este no es el único efecto secundario al tratamiento. Durante el primer trimestre se ha evidenciado un efecto embriotóxico, aumentando el riesgo de aborto, y un efecto teratogénico durante la fase de organogénesis donde el daño producido por el fármaco es máximo, aproximadamente entre las seis y doce semanas de gestación.(195)

Se desconoce la incidencia del aborto espontáneo temprano asociado al uso de warfarina, aunque en las series publicadas, el riesgo de aborto parece ser hasta tres veces superior tras la exposición temprana y no está claro si se debe al uso del fármaco o a las condiciones subyacentes para las cuales se administró la warfarina.(195)

El efecto teratogénico se caracteriza por anomalías en el sistema esquelético y alteraciones en el SNC. En líneas generales parece ser inferior al 10 por ciento y se relaciona con la dosis del fármaco. La mayor seguridad se obtiene cuando estas dosis son inferiores a 5 mg / día aunque tampoco son inocuas y las mayores complicaciones por encima de los 5mgr/ día.(196)

Se conoce como embriopatía warfarínica a aquel feto que presenta alteraciones típicas que afectan el hueso y el cartílago fetal como consecuencia del tratamiento, fundamentalmente condromalacia con displasia puntata de la epífisis de los huesos largos e hipoplasia nasal. Este defecto óseo parece deberse a la inhibición de la carboxilación de la osteocalcina, tal como se ha explicado previamente (193).

La afectación del sistema nervioso central, defectos de línea media, atrofia óptica, microftalmia, cataratas y retraso mental, parecen ser secuelas neurológicas secundarias en relación con la anticoagulación fetal que conduce a hemorragia cerebral y parecen más frecuentes durante la exposición tardía en el segundo trimestre.

Por estos motivos, la warfarina está contraindicada durante el primer trimestre y excepcionalmente se admite su uso, al segundo y principios del tercer trimestre sólo cuando la balanza riesgo beneficio se inclina hacia el segundo, ante una paciente considerada de alto riesgo de enfermedad tromboembólica, como aquellas portadoras de válvula cardíaca mecánica.(197)

Por otro lado, la warfarina es secretada por la leche, pero en una concentración casi imperceptible, por lo que se puede utilizar en la lactancia materna, comenzando a los 2-3 días del parto, siempre y cuando el INR lo permita.

En definitiva, las pacientes en tratamiento con warfarina, inhibidores orales directos de la trombina y los inhibidores del factor Xa, deben modificar el tratamiento antes del embarazo en caso de búsqueda o inmediatamente tras la confirmación, salvo excepción en aquellas pacientes de muy alto riesgo como es el caso de una mujer con una válvula cardíaca mecánica.(191)

Anticoagulantes Parenterales:

Este grupo lo forman los fármacos de *Inhibición enzimática indirecta*: Inhibidores indirectos del factor Xa e Inhibidores indirectos mediados por antitrombina: Heparina no fraccionada y

Heparina de bajo peso molecular; y los de *Inhibición enzimática directa*: Inhibidores directos de la trombina: bivalirudina, argatroban y desirudina.

-Inhibidor indirecto del factor Xa: Fondaparinux.

No hay inhibidores directos del factor Xa parenteral en el uso clínico.

Fondaparinux, administrado por vía subcutánea, es un inhibidor sintético indirecto del factor Xa. Actúa uniéndose a la AT lo que deriva en un cambio conformacional de esta proteína que le confiere una mayor capacidad para inactivar el factor Xa. No requiere monitorización. Está contraindicado en la insuficiencia renal grave.

Alcanza su concentración máxima a los 25 minutos de su administración y tiene una vida media de unas 16 horas, persistiendo el efecto anticoagulante de dos a cuatro días. Carece de antídoto y el efecto puede verse influenciado por el peso y la función renal, por lo que en función de estos varía la dosis terapéutica.

Se ha demostrado el paso trasplacentario in vivo de fondaparinux, pero los niveles de anti-FXa medibles en la sangre del cordón umbilical están muy por debajo de la concentración requerida para llevar a cabo un efecto anticoagulante. En las pacientes que recibieron tratamiento con fondaparinux, este no causó reacciones cutáneas por hipersensibilidad y no se asoció con sangrado u otras complicaciones en la madre y el niño.(198)

Se desconoce si se produce paso a leche materna, por lo que no se considera de elección salvo en ausencia de otras opciones terapéuticas seguras.

La limitada experiencia del uso de fondaparinux durante el embarazo, la vida media más larga que la heparina de bajo peso y la posibilidad de una dosis insuficiente a medida que aumenta el peso de la mujer durante el embarazo, hacen que actualmente se limite su uso como un fármaco de segunda línea indicado en caso de gestante con contraindicación de tratamiento con heparina de bajo peso molecular por antecedente de trombocitopenia inducida por heparina.(199)

-Inhibidores directos de la trombina: bivalirudina, argatroban y desirudina.

Inactivan por unión directa la trombina circulante y unida a los coágulos, sin unirse al factor plaquetario 4 (PF4), por lo que no inducen anticuerpos antiplaquetarios que causan la trombocitopenia inducida por heparina.

Estos agentes tienen vidas medias muy cortas y requieren administración intravenosa, salvo la desirudina, que es inyectada por vía subcutánea. Tienen indicaciones clínicas específicas, como la intervención coronaria percutánea en individuos con trombosis coronaria aguda y es de elección en aquellos pacientes que requieran anticoagulación con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina y, por tanto, con contraindicación para recibir tratamiento con heparinoides. Se controla mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT).

Debido a la escasa información actual sobre los efectos fetales de argatroban, la evidencia disponible sugiere que es una opción razonable para las mujeres embarazadas que requieren anticoagulación y no pueden recibir ningún tipo de heparina. Sin embargo, si una paciente en

tratamiento con alguno de estos fármacos, queda embarazada, debe cambiar inmediatamente a heparina de bajo peso molecular si no hay contraindicación. (200)(201)

5.10.2 Heparina

La heparina es un polisacárido endógeno, inhibidor indirecto de la trombina (factor IIa) y del factor Xa, debido a su capacidad de potenciar exponencialmente la actividad de la antitrombina para inactivar estos factores.

La heparina sintética producida en el laboratorio para su uso clínico, es una mezcla de polisacáridos de origen animal, de diferente longitud, y un peso medio de 3000 a 30,000 daltons. La heparina de bajo peso molecular (LMW) se origina por despolimerización de la heparina no fraccionada, dando como resultado un producto con una longitud media de unas 15 unidades de sacáridos frente a las 45 unidades aproximadamente de la heparina no fraccionada, y con un peso promedio bastante inferior.

La principal acción anticoagulante de la heparina está mediada por la interacción heparina - antitrombina, que permite indirectamente la inactivación de la trombina, a través de la formación de un complejo ternario: heparina, AT y trombina, que solo es posible cuando las cadenas de heparina tienen una longitud mínima de 18 sacáridos. De la inactivación de la trombina no sólo se evita la síntesis de fibrina, sino que también se inhibe la activación de plaquetas inducida por trombina y los factores V, VIII y XI. Además, el complejo ternario complejo inactiva los factores Xa, IXa, XIa y XIIa.

Esta unión se lleva a cabo a través de la secuencia única de pentasacáridos distribuida aleatoriamente por la cadena de heparina, y los residuos de lisina de la región amino terminal de la AT, produciendo un cambio conformacional en el centro reactivo de arginina que convierte la AT en un inhibidor rápido de la trombina y el FXa. El centro reactivo de arginina en AT se une covalentemente a la serina del centro activo de trombina, quedando anulada irreversiblemente su actividad procoagulante. El aumento de la actividad anticoagulante AT inducido por heparina aumenta de 1000 a 4000 veces.(202)

Existen dos tipos: Heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la principal diferencia entre ambos es su farmacocinética.

La heparina no fraccionada es más eficaz en la inactivación de la trombina ya que permite la formación de un complejo ternario entre la heparina, la AT y la trombina gracias a su cadena de 18 sacáridos. Estas unidades de 18 sacáridos de largo están presentes en mucho menor grado en las heparinas de bajo peso molecular por lo que no son tan eficaces inactivando a la antitrombina y están ausentes en el fondaparinux, el cual parece tener actividad anti-factor Xa casi pura.

La inactivación del FXa, sólo requiere de una cadena de pentasacárido y por ello tanto la heparina no fraccionada como las HBPM, como el fondaparinux, inactivan eficazmente el factor Xa a través de su unión del pentasacárido a la AT.

Cuándo esta secuencia de pentasacáridos única está ausente, el efecto anticoagulante de la unión heparina-AT-trombina es mínimo a concentraciones terapéuticas, pero a concentraciones más altas la heparina, incluso sin ella, puede catalizar la inhibición de la trombina a través del cofactor de heparina II (HCII), y en concentraciones aún mayores impedir la síntesis del factor Xa por un mecanismo independiente.(202)

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) se metaboliza en el hígado, y se excreta en la orina, pero la función renal no afecta la eliminación a dosis terapéuticas en el caso de la heparina no fraccionada, por lo que no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede ser administrada por vía parenteral o subcutánea, aunque normalmente se administra por vía intravenosa como un bolo inicial seguido de una infusión continua. Su acción es inmediata cuando es administrada por vía intravenosa y por vía subcutánea alcanza el máximo entre dos y cuatro horas más tarde. Su vida media es aproximadamente de 45 minutos a una hora. (203)

Aunque la dosis intravenosa de heparina no fraccionada se prefiere para la mayoría de las circunstancias en las que se desea un efecto anticoagulante terapéutico, la dosis subcutánea basada en el peso sin control demostró ser igualmente efectiva y segura en comparación con la heparina intravenosa en un ensayo aleatorio (204).

Su biodisponibilidad es variable y en general inferior al 50%. En ello influye la ocupación competitiva por proteínas distintas de la antitrombina (AT) y los factores de coagulación, entre las que destacan las proteínas plasmáticas, las proteínas secretadas por las plaquetas como el factor plaquetario 4 y las proteínas secretadas por las células endoteliales en el sitio de unión a la antitrombina. (203)

Estas proteínas, incluida la glucoproteína histidinerich (HRGP), "80 PF4" y el factor de von Willebrand (VWF), al interactuar con la heparina no fraccionada, dan como resultado la neutralización de su efecto anticoagulante. (205)

Esto influye en la relación dosis-respuesta y obliga a la monitorización de la dosis terapéutica de heparina no fraccionada, inicialmente una vez administrada. Este control se realiza con pruebas de laboratorio para ajustar la velocidad de infusión, mediante la aPTT o anti-factor Xa y mantenerla en rango terapéutico. La dosis profiláctica de heparina no fraccionada no requiere la titulación de la dosis.

Ventajas e inconvenientes de la administración de Heparina No Fraccionada:

- Más económica y amplia experiencia de uso. La heparina no está destinada para uso intramuscular y no puede administrarse por vía oral.
- Gracias a su rápido inicio de acción y a la posibilidad de monitorizar el efecto, son de gran utilidad para el tratamiento de episodios tromboembólicos, aunque presentan una capacidad reducida para inactivar la trombina unida a fibrina o factor Xa unido a plaquetas activadas dentro del trombo, lo que resulta en la posibilidad de extensión del trombo durante la terapia con heparina.
- Capacidad para revertir la actividad rápidamente usando sulfato de protamina, a dosis de 1 mg de sulfato de protamina/100 unidades de heparina.
- Escasa repercusión de la vía renal en su metabolismo, lo que permite su uso en insuficiencia renal a dosis terapéuticas.

Heparina de bajo peso molecular

La síntesis en el laboratorio de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) representa un avance terapéutico importante, no sólo desde el punto de vista de facilidad y comodidad de administración sino también en términos de eficacia y menos efectos secundarios.

Se sintetizan a partir de la heparina no fraccionada mediante distintas reacciones enzimáticas o químicas de ácido nitroso o alcalino que producen un fenómeno de despolimerización de la cadena, lo que les confiere distintas propiedades farmacocinéticas, en función del peso molecular de las diversas preparaciones, con una longitud media de unos 15 sacáridos y un peso medio de 4000 a 5000 D.

Son en general poco eficaces inactivando a la trombina ya que para ello se requieren cadenas con una longitud mínima de 18 sacáridos, puesto que los fragmentos más pequeños no pueden unirse simultáneamente a la trombina y AT, e interaccionan menos que la heparina no fraccionada con otras células y proteínas plasmáticas. En consecuencia, las preparaciones de HBPM tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas más predecibles y un menor riesgo de efectos secundarios hemorrágicos y no hemorrágicos. (202)

Como todas las heparinas, la HBPM se metaboliza en el hígado y se excreta por el riñón. Pero en este caso, el aclaramiento renal soporta del 10 al 40 por ciento de la eliminación del fármaco, por lo que aquellos pacientes con insuficiencia renal pueden ver reducido el aclaramiento, con niveles plasmáticos significativamente mayores, lo que se traduce en un mayor riesgo de sangrado y por tanto requerir un ajuste de la dosis.

Las heparinas de bajo peso molecular tienen una vida media más larga que la HNF. Después de la inyección intravenosa o subcutánea, la vida media (medida como actividad anti-Xa) es de aproximadamente 2 h, y 4h respectivamente, si la función renal es normal (203), presentando una buena correlación dosis-respuesta, lo que permite administrar el tratamiento a dosis fija y sin necesidad de monitorizar el rango terapéutico.

Generalmente, se administran por vía subcutánea en dosis fijas en función del peso, aunque también se podrían administrar por vía intravenosa, y nunca por vía intramuscular. La biodisponibilidad tras la inyección subcutánea es del 90 al 100%. Esta mayor biodisponibilidad y vida media más larga permite la terapia mediante inyección subcutánea diaria de HBPM y manejo ambulatorio. (203)

En condiciones normales, la monitorización del tratamiento en el laboratorio mediante la determinación de anti-Xa, no es necesaria, aunque ocasionalmente puede ser necesaria en personas obesas, con insuficiencia renal o durante el embarazo (202). El aPTT no es útil para monitorizar el tratamiento con HBPM ya que esta no influye en este parámetro.

El sulfato de protamina neutraliza la actividad anti-IIa de la HBPM, normalizando así el aPTT y el tiempo de trombina, pero sólo revierte parte de la actividad anti-Xa de la HBPM, probablemente aquellas fracciones con mayor peso molecular, que son por otro lado las que tienen mayor riesgo de sangrado, probablemente debido a que la protamina no se une bien a los fragmentos de la HBPM

5.10.3 Heparina y Gestación

Especialmente en el embarazo y puerperio, cuando el riesgo trombótico es cinco veces superior en comparación con las mujeres no embarazadas, la profilaxis anticoagulante en pacientes con factores de riesgo adicionales de TEV, ha permitido disminuir notablemente la mortalidad materna asociada a eventos tromboembólicos potencialmente fatales. En el Reino

Unido, entre 2009-2011, la mortalidad materna relacionada con el TEV disminuyó de 1,26 a 0,85 por cada 100.000 nacimientos entre 2012-2014 en relación con el aumento del uso de HBPM durante el embarazo y puerperio.(206)

El tratamiento o profilaxis con heparina de bajo peso molecular, se considera la terapia de elección para la mayoría de las mujeres embarazadas porque no atraviesa la placenta y no produce anticoagulación fetal ni ha demostrado ningún efecto perjudicial en el feto.(207)(208) (194), excepto en gestantes portadoras de válvulas mecánicas.

Se recomienda HBPM en lugar de heparina no fraccionada para todas las edades gestacionales, puesto que son eficaces y más fáciles de administrar que la heparina no fraccionada, producen una respuesta anticoagulante más predecible y no requieren un control de rutina, siendo de elección para el uso a largo plazo.

No obstante, al final del embarazo, la heparina no fraccionada puede tener una serie de ventajas respecto a la de bajo peso molecular, ya que se trata de un momento en el que puede ser importante conseguir una rápida interrupción o reversión del efecto anticoagulante en el caso de inicio espontáneo de trabajo de parto o necesidad de finalizar urgentemente la gestación, por su mayor vida media y menor sensibilidad al sulfato de protamina. Por ello, ante la sospecha o una vez establecido el trabajo de parto no debe administrarse la dosis de heparina correspondiente o esperar un tiempo determinado que varía según la heparina y la dosis administrada.

Debe tenerse en cuenta que las presentaciones basadas en frasco de dosis múltiples pueden contener alcohol bencílico, que atraviesa la placenta, pudiendo dañar al feto, por lo que esta presentación debe evitarse durante el embarazo.

Además de su efecto anticoagulante, se le reconocen otras actividades no antitrombóticas que pueden jugar un papel clave en la restauración de una adecuada circulación útero-placentaria:

-Induce la proliferación de citotrofoblastos y atenúa la apoptosis del trofoblasto. Además, mediante la inhibición de la vía del complemento, contribuye a la prevención de la pérdida gestacional. (209)(210).

-Posee acciones antiinflamatorias mediante la inhibición de la activación leucocitaria a través del bloqueo de las selectinas P y S.(211)(210)

-Induce un ambiente proangiogénico, aunque por el momento no se comprende en su totalidad.(212) (213)(214).

Varios estudios prueban el efecto proangiogénico de la HBPM, al observar que, tras ser administrada a las gestantes, genera una elevación de los niveles maternos de PLGF (factor de crecimiento placentario) y un descenso de el cociente sFlt-1/PLGF (índice de actividad antiangiogénica) lo cual podría explicar el beneficioso uso de la heparina en las complicaciones mediadas por la placenta.(215) (216)

Sin embargo, el papel de la heparina en el equilibrio angiogénico normal de la circulación útero-placentaria no está claro, ya que, por otro lado, ciertos estudios (217)(218) ponen de manifiesto que estimula la liberación de sFlt-1 (factor antiangiogénico) de las vellosidades placentarias, el cual antagoniza a VEGF y PLGF.

Esta paradoja entre el efecto protector de la heparina por su papel en la reducción del cociente sFlt-1 /PLGF y su efecto paradójico demostrado in vitro por ciertos investigadores, que tiene como consecuencia el incremento del sFlt-1, todavía permanece sin respuesta. (216)

La heparina no fraccionada y la HBPM se pueden usar durante la lactancia materna porque no se acumulan en la leche materna. (203)

Las pacientes que requieran tratamiento anticoagulante crónico y planeen o deseen embarazo, requieren consejo preconcepcional para valorar los riesgos. Los inhibidores orales directos de la trombina y los inhibidores del factor Xa deben interrumpirse en el primer trimestre, y se debe hacer un cambio a HBPM antes o inmediatamente después de la confirmación del embarazo debido a la ausencia de información sobre la eficacia y la seguridad fetal.

La Warfarina debe interrumpirse en el primer trimestre, y se debe hacer un cambio a HBPM antes o inmediatamente después de la confirmación del embarazo debido al potencial riesgo de teratogenicidad y hemorragia fetal.

Fondaparinux, argatroban: la evidencia disponible sugiere que son opciones razonables para las mujeres embarazadas que requieren anticoagulación y no pueden tomar ningún tipo de heparina.

La duración de la anticoagulación terapéutica en la embarazada con TEV suele ser de 6 meses como en la población general, pudiendo prolongarse ante la presencia de determinados factores de riesgo en dosis terapéuticas o profilácticas por el estado de hipercoagulabilidad que supone el embarazo en sí mismo.

5.10.4 Indicación de Anticoagulación en el embarazo

Las indicaciones de la profilaxis y la terapia anticoagulante en el embarazo varían entre las distintas sociedades científicas.

Según la guía de práctica clínica del colegio Americano de Cardiólogos clínicos publicada en 2012, la terapia anticoagulante está indicada durante el embarazo para la prevención y tratamiento del TEV, para la prevención y el tratamiento de la embolia sistémica en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y, en combinación con la aspirina, para la prevención de la pérdida recurrente de embarazo en mujeres con síndrome antifosfolípido. (69)

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en su última revisión realizada en 2018, apoya las indicaciones del colegio de cardiólogos y recomienda con un nivel de evidencia C, la anticoagulación a todas las mujeres con enfermedad tromboembólica aguda durante el embarazo, o aquellas que tienen un riesgo significativo de esta durante el embarazo o el período posparto como antecedentes de trombosis recurrentes, las portadoras de válvulas mecánicas, así como las que tienen trombofilia. (191)

No todas las trombofilias hereditarias tienen el mismo riesgo de TEV asociado al embarazo.

Las mujeres con trombofilia grave (déficit de antitrombina, síndrome antifosfolípido, trombofilias complejas o combinadas o mutaciones homocigotas del Factor V Leiden o del gen de la protrombina A20210G) tienen un alto riesgo absoluto de TEV asociado con el embarazo independientemente de un historial familiar positivo de TEV y por tanto estas mujeres deben ser consideradas candidatas para la tromboprofilaxis durante el embarazo, con independencia de los antecedentes familiares de TEV.

Complicaciones asociadas al uso de Heparina durante la gestación

Dado que la heparina no atraviesa la placenta, las complicaciones secundarias al tratamiento con la misma, sólo tendrán repercusión en la madre.

-Complicaciones hemorrágicas:

El riesgo de hemorragia aumenta con la terapia anticoagulante, tanto con heparina no fraccionada como con HBPM y depende no sólo del tratamiento recibido sino también de las características del paciente como la edad, la presencia de comorbilidades, la dosis, el nivel de tiempo de tromboplastina parcial activada (ATPP) y el uso de otras terapias antitrombóticas concomitantes, o el efecto de ciertas agresiones o traumatismos. El riesgo de hemorragia mayor asociado al uso de HBPM es menor que el encontrado con el resto de los tratamientos anticoagulantes.

Durante el embarazo hay que prestar especial atención en el momento del parto, ya que la mayoría de las pacientes van a requerir analgesia neuroaxial, aumentando el riesgo de hematoma epidural en estas pacientes. Aun así, el riesgo de hematoma epidural en la población obstétrica sometida a analgesia neuroaxial es muy bajo 1 de cada 200.000–250.000 pacientes.(206)

La anestesia neuroaxial constituye la técnica de elección para la cesárea y la analgesia de parto, pero el momento en el que es requerida resulta a menudo impredecible, y el retraso de la técnica para permitir un intervalo apropiado desde la última dosis no siempre es posible o incluso puede ser perjudicial.

A pesar de que ambas formas de heparina tienen un efecto reversible gracias al sulfato de protamina, la corrección del efecto anticoagulante es más rápido y eficaz en el caso de la heparina no fraccionada, por lo que realizar terapia puente de HBPM a heparina no fraccionada antes del parto en las pacientes que precisan tratamiento crónico puede ser una buena opción, hasta su suspensión o reversión al iniciar el trabajo de parto. Si es posible, es aconsejable evitar la administración de protamina anteparto. Se recomienda retrasar la analgesia neuroaxial hasta: (206)

En el caso de HBPM: 12 horas desde la última dosis profiláctica y 24 horas desde la última dosis intermedia o terapéutica.

En el caso de Heparina no fraccionada: una vez que el aPTT se ha normalizado después de la interrupción.

-Complicaciones no hemorrágicas:

El uso de la heparina puede provocar efectos secundarios no hemorrágicos, ya que se ha visto que la heparina no sólo reacciona con la antitrombina y ciertos factores de la coagulación, sino que también lo hace con muchas otras proteínas plasmáticas alterando sus propiedades farmacológicas de manera impredecible.(202)

-Trombocitopenia inducida por heparina (HIT): la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una complicación rara y potencialmente mortal con tasas reportadas de mortalidad de hasta el 20 por ciento, aunque con un diagnóstico precoz e intervención a tiempo, la tasa de mortalidad se reduce por debajo del 2 por ciento.

La heparina es capaz de inducir la síntesis de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4) endógeno en complejo con heparina, ocasionando trombocitopenia y un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial. El HIT puede ocurrir con cualquier exposición a heparina, pero se observa con mayor frecuencia con heparina no fraccionada en comparación con heparina LMW. Esto es así ya que la interacción de la heparina con PF4 depende de la longitud de la cadena.(202)

Tiene menor riesgo de trombocitopenia la HBPM, y aunque debido a su efecto más predecible y estable no suelen precisar monitorización, parece una actitud razonable controlar la hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas en mujeres embarazadas que reciben un tratamiento anticoagulante.

- Osteoporosis: La terapia con heparina crónica reduce la densidad mineral ósea debido a una disminución de la formación ósea, un aumento de la resorción o ambas dos, aunque los mecanismos exactos por los que se produce tal efecto no han sido establecidos. Esto incrementa el riesgo de fractura ósea(219). El riesgo de osteoporosis es menor con HBPM que con heparina no fraccionada, probablemente debido a una menor afinidad de HBPM por las células óseas. La unión de la HBPM a los osteoblastos da como resultado una menor activación de los osteoclastos y una menor pérdida ósea con respecto a la heparina no fraccionada. Sin embargo esta diferencia no ha resultado ser estadísticamente significativa.(202)

-Reacciones cutáneas: Existen distintos tipos de alteraciones en la piel mediadas por la heparina. Entre ellas, se incluyen reacciones alérgicas tipo I, respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado (tipo IV), asociadas a trombocitopenia mediada por el sistema inmunitario, necrosis de la piel y pustulosis. Las HBPM, dado que se administran por vía subcutánea, con mayor regularidad conllevan un mayor riesgo de reacciones cutáneas locales en general, pero las lesiones cutáneas más graves asociadas con complicaciones sistémicas, como una necrosis cutánea asociada con trombocitopenia, aparecen con más frecuencia asociadas al uso de heparina no fraccionada.(220)

La necrosis cutánea es un trastorno inmune grave mediado por la inducción de anticuerpos dirigidos contra la heparina, ocurriendo tras 5 - 9 días de tratamiento, similar a lo que ocurre en la trombocitopenia inducida por heparina, pero la mayoría no tienen trombocitopenia. Se observó en lugares distantes del lugar de la inyección subcutánea de heparina tanto fraccionada como no fraccionada e incluso después del tratamiento con heparina intravenosa. La frecuencia informada con heparina no fraccionada es de 0.2 por ciento, siendo menor con el resto.

Clínicamente, las lesiones aparecen como placas eritematosas, bien circunscritas, a menudo acompañadas de prurito y que requieren un diagnóstico diferencial con las reacciones alérgicas locales, pudiendo convertirse rápidamente en hemorrágicas y necróticas, originando una necrosis cutánea profunda. (221)

Otras complicaciones derivadas del uso de heparinas son las reacciones alérgicas sistémicas por hipersensibilidad o la hiperpotasemia inducida por toxicidad adrenal como consecuencia de un hipoaldosteronismo iatrogénico. También se ha observado una trombocitopenia leve no autoinmune que se resuelve espontáneamente con la interrupción del tratamiento.

Una alternativa beneficiosa puede ser cambiar de heparina de bajo peso molecular a heparina no fraccionada, ya que la acción de esta última se revierte más fácilmente y posee una vida media menor.

5.10.5 Déficit de Proteína S y Anticoagulación

Las indicaciones de tratamiento anticoagulante profiláctico en gestantes con déficit de proteína S durante el embarazo y puerperio, varían entre las distintas sociedades científicas.

La SEGO, basándose en las consideraciones del Colegio Americano de Cardiólogos Clínicos, y el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, considera que:

1. Las pacientes con antecedente personal de TEV y trombofilia tienen un mayor riesgo de trombosis relacionada con el embarazo, debido a la alta tasa de recurrencias de TEV observada en estos casos. (90) (91) (80).

Este riesgo se reduce considerablemente mediante el uso de heparina (90) y por tanto en el caso de gestantes con antecedente personal de TEV y trombofilia o incluso en ausencia de la misma, con antecedentes clínicos familiares de trombosis y que no están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo indica:

-En trombofilias de bajo riesgo (mutaciones heterocigotas de protrombina o FV Leyden, o déficit de anticoagulantes naturales como el déficit de proteína C o S): vigilancia clínica y HBPM profiláctica anteparto y postparto.

-En trombofilias de alto riesgo (déficit de antitrombina, síndrome antifosfolípido, trombofilias complejas o combinadas o mutaciones homocigotas del Factor V Leiden o del gen de la protrombina A20210G) es necesario el empleo de HBPM a dosis anticoagulante anteparto y postparto.

Existe poca evidencia con respecto al régimen de HBPM que debe administrarse a dichas mujeres. La elección del esquema terapéutico debe ser individualizada. Generalmente administramos una dosis intermedia diaria única de HBPM, aunque no se ha demostrado que sea más eficaz que la dosis profiláctica.

2. En pacientes con déficit de proteína S en ausencia de antecedente personal de TEV, se deben tener en consideración otros factores de riesgo asociados:

-Gestante con historia familiar de ETEV, se sugiere vigilancia clínica anteparto y profilaxis postparto con HBPM a dosis profilácticas o intermedias. El riesgo de TEV en gestante con trombofilia aumenta considerablemente en caso de existencia de historia familiar de trombosis, aproximadamente unas cuatro veces con respecto a aquellas pacientes con trombofilia sin dicha historia familiar, por lo que establece las indicaciones de profilaxis en función de los Antecedentes familiares. (92)

-En presencia de factores de riesgo adicionales de ETEV: (93) intervención quirúrgica, neoplasias, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias, edad >35 años, obesidad, hipertensión, multiparidad, hábito tabáquico, embarazo gemelar, etc...), debe considerarse la introducción de HBPM (dosis profiláctica o intermedia) ante y posnatal.

3. En pacientes con déficit de proteína S, en ausencia de historia familiar de ETEV, ni factores de riesgo adicionales, se sugiere vigilancia clínica anteparto y posparto más que profilaxis farmacológica con un grado de evidencia 2C. (94)

Dado el bajo riesgo de TEV o Complicaciones mediadas por la placenta (CMP) estimado en pacientes con déficit de proteína S en ausencia de otros factores de riesgo asociados, las mujeres asintomáticas con déficit de proteína S no rutinariamente requieren anticoagulación anteparto. (85)(77)

Postparto

-No hay pruebas sólidas de que la profilaxis posparto sea necesaria en mujeres asintomáticas con déficit de proteína S. (69)

-En pacientes con déficit de proteína S y factores de riesgo de TEV deben recibir HBPM al menos durante 7 días.

-Como el parto por cesárea es un factor de riesgo para el TEV y el 80 por ciento de las embolias pulmonares acontecen tras una cesárea, se sugiere el uso de anticoagulación con dosis profilácticas posparto para las mujeres que se someten a un parto por cesárea y tienen deficiencias de proteína S. (84).

Como norma general se recomienda:

-Cuándo esté indicada la anticoagulación durante el embarazo, esta se iniciará en el primer trimestre, ya que el riesgo de tromboembolismo aumenta desde el principio del embarazo y se retirará al menos 12 horas antes del parto o cesárea por el mayor riesgo de sangrado especialmente si se emplea anestesia neuroaxial.

-Si la paciente ha llevado profilaxis durante el embarazo con HBPM, ésta se mantendrá sistemáticamente durante las 6 primeras semanas del puerperio, junto con el uso de medias elásticas compresivas (ante y posparto).

-Las mujeres que reciben anticoagulación crónica oral y tienen deseo gestacional, o aquellas con algún antecedente personal de alto riesgo de enfermedad tromboembólica, deben planificar en la consulta preconcepcional la estrategia terapéutica más adecuada o realizar los cambios precisos antes del intento de concepción o después de la confirmación del embarazo para evitar los posibles efectos indeseados de ciertos anticoagulantes.

5.10.6 Anticoagulación y complicaciones mediadas por la placenta

Desde que Kupferminc et al describieron que existía una asociación entre la presencia de trombofilias y ciertas complicaciones del embarazo mediadas por la placenta hace 20 años, (75) y se demostrase la presencia de trombos a nivel de la circulación útero-placentaria de gestantes con alguno de estos resultados perinatales adversos, (99) y especialmente en aquellas pacientes con algún tipo de trombofilia, la terapia anticoagulante parece ser una opción terapéutica prometedora.

En la literatura contamos con múltiples estudios retrospectivos(222)(223) que describen la efectividad del tratamiento anticoagulante en estas mujeres con trombofilia y malos antecedentes obstétricos, así como estudios prospectivos, aunque estos son más limitados. (224) (225) (226) e incluso existen estudios que demuestran que la HBPM es eficaz para disminuir la recurrencia de complicaciones placentarias en mujeres sin trombofilia, que presentan antecedentes personales de complicaciones mediadas por la placenta en gestaciones previas y con hallazgos comunes de vasculopatía placentaria.(227) (228)(229)

Un estudio retrospectivo de cohortes realizado por Hoffman (2012), concluye que cuando se realiza tratamiento con heparina, el riesgo de complicaciones mediadas por la placenta (CMP) es idéntico en mujeres con trombofilia en tratamiento con HBPM que en mujeres sin trombofilia. De lo que se deduce que o bien la trombofilia no tiene un impacto en la recurrencia de complicaciones mediadas por la placenta C o si existe puede ser prevenido con tratamiento (230).

El hecho de que Kupferminc et al demostrasen en un estudio publicado en 2011 que el 50% de las mujeres sin trombofilia con antecedentes personales de CMP y tratadas con HBPM tenían infartos de placenta, y otros hallazgos vasculopáticos similares al grupo control, y aun así la incidencia de CMP en el embarazo tratado con HBPM era mucho menor, cuestiona que el beneficio del tratamiento con HBPM en estas pacientes se deba a su efecto antitrombótico (229) y sugiere que el beneficio esperado del tratamiento con HBPM sea el resultado de los efectos no relacionados con su actividad antitrombótica.

El aumento de los niveles circulatorios de factor de crecimiento placentario (PLGF) demostrados durante el tratamiento con HBPM durante el embarazo, por Yinon et al, en su estudio de cohorte prospectivo, así como la disminución de los factores anti-angiogénicos solubles tipo tirosina quinasa-1 (sFt-1) / PLGF, podría explicar parcialmente el papel protector de la heparina en la prevención de complicaciones mediadas por placenta.(216)

Aracic et al. en un estudio de cohorte prospectivo encontraron que el tratamiento con HBPM en mujeres con trombofilia hereditaria y resultados perinatales adversos anteriores mejora los resultados del embarazo. (231).

Rodger et al encuentran un efecto protector con un riesgo relativo de 0,52 (IC 95% (0,32-0,86) de presentar una o varias recurrencias de EMP en pacientes tratados con HBPM (228), pero en este caso con un I² 69% .

Otros como Conserva et al, (164) ponen de manifiesto como el manejo profiláctico con HBPM reduce significativamente el riesgo de complicaciones mediadas por la placenta, independientemente del trastorno trombofílico congénito subyacente.

Actualmente, el papel de los anticoagulantes para la prevención de las complicaciones del embarazo mediadas por la placenta es incierto y no hay evidencia suficiente de que la profilaxis anteparto evite recurrencias en pacientes con trombofilias hereditarias. Dada la falta de beneficio demostrada actualmente en la literatura, se recomienda evitar el tratamiento anticoagulante en mujeres con enfermedad mediada por placenta. El tratamiento combinado de dosis bajas de aspirina y HBPM no parece ser más efectiva que la aspirina sola (232).

Tampoco se recomienda la realización de un screening de trombofilias para las mujeres con antecedentes de pérdida fetal o resultados adversos del embarazo. (Nivel de evidencia B: evidencia científica limitada o inconsistente).(233)

Con un nivel de evidencia C las guías clínicas de actuación del colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, consideran:

-Realizar pruebas de detección de trombofilias hereditarias a todas las mujeres con antecedente personal de TEV, entre las que se deben incluir la mutación del factor V Leiden, protrombina G20210A y deficiencias de antitrombina, proteína S y proteína C.(233)

Todos los pacientes con trombofilias hereditarias conocidas deben someterse a una evaluación de riesgo individualizada, en la que se tengan en cuenta factores de riesgo particulares de cada paciente y en la que se debe sopesar los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento, ya que puede influir en el manejo con respecto a la prevención del TEV. (233) A pesar de que la relación entre las trombofilias y las complicaciones obstétricas mediadas por la placenta, es a menudo inconsistente, debido a los datos reportados en la literatura, a las mujeres con estos antecedentes a menudo se les ofrece la realización de un estudio de trombofilias (234) dada la posibilidad de aplicar una terapia anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular, con buen perfil de seguridad, fácil administración y baja incidencia de complicaciones.(235) (236)

Además, debe tenerse en cuenta que las pacientes con malos antecedentes obstétricos, y por tanto con una historia previa de sufrimiento personal, no aceptan en su mayoría el tratamiento con placebo en relación con el uso de la HBPM durante los embarazos en riesgo, lo que limita la elaboración de estudios prospectivos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

6. Hipótesis y Objetivos

6.1 Hipótesis

Nuestra hipótesis general es que el tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular hace que los resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S sean similares a los encontrados en la población sana. Esta hipótesis expresada de forma general puede concretarse en las siguientes hipótesis:

1. El riesgo de que una gestante afecta de déficit de proteína S coagulativa tratada con heparina de bajo peso molecular desarrolle **preeclampsia / eclampsia** es similar al encontrado en gestantes sanas.
2. El riesgo de que una gestante afecta de déficit de proteína S coagulativa tratada con heparina de bajo peso molecular dé a luz un recién nacido **pequeño para la edad gestacional** o afecto de **crecimiento intrauterino retardado** es similar al encontrado en gestantes sanas.
3. El riesgo de que una gestante afecta de déficit de proteína S coagulativa tratada con heparina de bajo peso molecular presente un **desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta** es similar al encontrado en gestantes sanas.
4. El riesgo de que una gestante afecta de déficit de proteína S coagulativa tratada con heparina de bajo peso molecular finalice en **cesárea** es similar al encontrado en gestantes sanas.

6.2 Objetivos

6.2.1 Objetivo general

Determinar si existen diferencias en determinados resultados perinatales de gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular cuando se las compara con gestantes sanas.

6.2.2 Objetivos específicos

1. Determinar si las gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular presentan más riesgo de desarrollar preeclampsia/eclampsia que las gestantes sanas.
2. Determinar si los niños nacidos de gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular presentan más riesgo de ser pequeños para su edad gestacional o presentar crecimiento intrauterino retardado que los niños nacidos de gestantes sanas.
3. Determinar si las gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular presentan más riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta que las gestantes sanas.
4. Determinar si las gestantes con déficit de proteína S coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular presentan más riesgo de que su parto finalice mediante la realización de una cesárea que las gestantes sanas.

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

Material y Métodos

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con heparina de bajo peso molecular.

7. Materiales y Métodos

7.1 Diseño del Estudio

7.1.1 Tipo de Estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, retrospectivo de cohortes históricas.

Una cohorte está compuesta de gestantes con déficit de proteína S sin otra patología médica asociada, tratadas durante la gestación con heparina de bajo peso molecular. A efectos del presente estudio, esta cohorte constituye el grupo de gestantes expuestas al factor de riesgo.

La otra cohorte está compuesta por gestantes sanas sin patología médica asociada ni déficit de proteína S. Constituye el grupo de gestantes no expuestas al factor de riesgo.

Además, hemos utilizado un tercer grupo constituido por la población de referencia en el que se incluye a todas las gestantes (sanas y patológicas) pero excluyendo el factor de riesgo analizado (déficit de proteína S).

El seguimiento se ha realizado de manera indirecta, a través de la historia clínica de la paciente. No existe intervención por nuestra parte.

7.1.2 Ámbito de estudio

Las pacientes incluidas en el presente estudio fueron reclutadas de entre las atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerto Real. Se trata de un hospital general de especialidades con un área de salud adscrita que incluye más de 350.000 habitantes.

La población estudiada se encuentra situada al sur de España dentro de la Comunidad Autónoma Andaluza y, en concreto, en el Área de Salud adscrita al Hospital Universitario de Puerto Real.

Dicho Hospital atiende las poblaciones de Alcalá de los Gazules, Barbate, Benalup, Chiclana de la Frontera, Conil de la Frontera, Medina, Paterna de Rivera, El Puerto de Santa María, Puerto Real, Rota y Vejer de la Frontera, todas pertenecientes a la provincia de Cádiz.

Según los datos del último censo de Población y Viviendas realizado por el Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.)(237) en 2018, el número de mujeres adscritas a nuestra Área de Salud asciende a 165.832

La tabla 9 recoge las poblaciones atendidas por nuestro Servicio.

Localidad	Número de mujeres
Alcalá de los Gazules	2.541
Barbate	11.246
Benalup-Casas Viejas	3.423
Chiclana de la Frontera	41.863
Conil de la Frontera	11.123
Medina-Sidonia	5.724
Paterna de Rivera	2.624
El Puerto de Santa María	45.038
Puerto Real	20.728
Rota	14.445
Vejer de la Frontera	6.390
Zahara de los Atunes	687

TABLA 9.-POBLACIONES ADSCRITAS A NUESTRA ÁREA DE SALUD(FUENTE I.N.E)

Si bien la población atendida es predominantemente rural, la actividad económica varía según la localización del municipio sobresaliendo el sector agrario, pesquero y de servicios, con una importante presencia del sector turístico (sobre todo en las localidades costeras) y del sector público en las localidades de mayor población.

7.1.3 Periodo Estudiado

El estudio abarcará el periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2013.

7.1.4 Tamaño Muestral

En el presente estudio se incluyó un total de 18.244 embarazadas. Esta muestra se distribuyó en tres grupos.

El primero corresponde a gestantes con déficit de PS sin otra patología médica asociada, tratadas con HBPM. En este grupo se incluyeron 328 gestantes.

El segundo grupo corresponde a gestantes sanas, sin déficit de PS ni otra patología médica asociada. En este segundo grupo incluimos un total de 11.884 gestantes.

El tercer grupo corresponde a la población de referencia que incluye a gestantes que no padecen déficit de PS con independencia de que padezcan o no otra patología médica. Lo constituye un total de 17.916 mujeres.

7.1.5 Criterios de inclusión

Mujeres gestantes cuyo embarazo ha sido seguido en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerto Real y cuyo parto ha sido atendido en dicho Servicio.

7.1.6 Criterios de exclusión

Con carácter general fueron excluidas del estudio las gestantes con:

- Embarazos múltiples
- Muerte fetal intrauterina

En el grupo de estudio y el grupo de gestantes sanas se aplicó como criterio de exclusión cualquier patología médica asociada (con especial mención a la diabetes pregestacional, la hipertensión crónica, la patología tiroidea, otras trombofilias distintas del déficit de proteína S así como la presencia de anomalías cromosómicas)

En el grupo considerado como población de referencia se excluyeron gestantes con déficit de proteína S.

7.1.7 Variables incluidas en el estudio

En el presente estudio se recogieron las siguientes variables:

- Edad materna: Refleja la edad materna en años completos cumplidos en el momento del parto. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Paridad: Número de partos (vaginales y abdominales) anteriores al embarazo incluido en el presente estudio. Se trata de una variable cuantitativa discreta.
- Edad gestacional en el momento del parto: Edad gestacional en semanas completas cumplidas en el momento del parto. Se trata de una variable cuantitativa discreta.
- Déficit de proteína S tratado con HBPM: Sí / No. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.
- Preeclampsia / eclampsia: Sí / No. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.
- Crecimiento intrauterino restringido: Sí / No. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.
- Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta: Sí / No. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.
- Muerte fetal intraútero: Sí / No. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.
- Vía del parto: Vaginal / Cesárea. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.
- Sexo del recién nacido: Femenino / Masculino. Se trata de una variable cualitativa dicotómica.

- Peso al nacer en gramos. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Índice de Apgar al minuto del nacimiento. Se trata de una variable ordinal.
- Índice de Apgar a los 5 minutos del nacimiento. Se trata de una variable ordinal

7.1.8 Definiciones

Hemos considerado las siguientes definiciones o acepciones para las variables incluidas:

- **Preeclampsia/Eclampsia:** Se define como el hallazgo de Hipertensión arterial (presión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica superior a 90 mmHg) con proteinuria significativa (> 300 mg / 24 horas) después de las 20 semanas de gestación o, incluso después del parto, en una paciente previamente normotensa. /Eclampsia es la ocurrencia de convulsiones en una paciente con Preeclampsia que no pueden ser atribuidas a otras causas.(238)
- **Crecimiento intrauterino restringido:** Peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 3 para edad gestacional y sexo, independientemente de la presencia de alteración hemodinámica Doppler o Peso fetal estimado por ecografía entre el percentil 3 y 10 para edad gestacional y sexo, asociado a una o más de las siguientes alteraciones en la evaluación hemodinámica Doppler: Índice de pulsatilidad (IP) del Doppler de la arteria umbilical por encima del percentil 95 para la edad gestacional o y/o IP medio de las arterias uterinas por encima del Percentil 95 y/o Doppler de la arteria cerebral y/o índice cerebroplacentario (ICP) por debajo del percentil 5 para la edad gestacional.(147)
- **Desprendimiento de placenta normalmente inserta:** es la separación parcial o total de una placenta no previa de la decidua uterina, antes de la expulsión fetal, debido a la ruptura de los vasos maternos, de modo que el área desprendida no es capaz de mantener un adecuado intercambio de gases y nutrientes. (239)
- **Muerte fetal intraútero:** la muerte anterior a la completa expulsión o extracción de su madre de un producto de concepción, con independencia de la duración del embarazo. (240)

-Muerte fetal temprana: todas las muertes "in útero" de fetos de menos de 22 semanas de gestación o 500 g. de peso. (Se refiere por tanto a las pérdidas gestacionales y fetales)

-Muerte fetal intermedia: para los fetos muertos entre las edades gestacionales de 22 a 28 semanas y peso entre 500 a 999 g.

-Muerte fetal tardía: incluye las muertes fetales a partir de los 1.000 g. de peso o mayores de 28 semanas completas.

7.2 Desarrollo y planificación del trabajo doctoral

7.2.1 Creación de base de datos

El Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Puerto Real, desarrolla diariamente una extensa base de datos a través de un fichero maestro en el que se vuelcan todos los informes de alta obstétrica realizados en la Unidad, ordenados cronológicamente, y obtenidos mediante consulta SQL (Standard Query Language).

En dicho volcado y a fin de preservar el anonimato de las pacientes y la confidencialidad de sus datos, no se registran los datos de filiación que permitirían su identificación personal.

7.2.2 Cribado y detección de déficit de proteína S

7.2.2.1 Cribado de déficit de proteína S

El estudio de trombofilias se ha solicitado desde la consulta de Obstetricia del I trimestre a aquellas pacientes con un historial obstétrico deficiente en gestaciones previas (aborto espontáneo recurrente, muerte intrauterina fetal, desprendimiento de placenta, preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino), entre las 8 y 11 semanas de gestación.

7.2.2.2 Método analítico de determinación de PS

En el laboratorio de nuestro centro, la determinación del déficit de proteína S se ha realizado de la siguiente manera:

- El método de detección empleado ha sido la determinación de la actividad de PS mediante un ensayo funcional utilizando factor V activado como sustrato (Kits de proteína S de Staclot® Diagnostica Stago S.A.S. Asnières sur Seine, Francia) (241)

Esta prueba permite evaluar el nivel de actividad de proteína S basándose en el tiempo de formación del coágulo. Para ello mezcla el plasma del paciente que se quiere analizar con plasma deficitario de proteína S, y añade FV activado, APC y calcio. El tiempo que tarda en formarse el coágulo es directamente proporcional al nivel de actividad de proteína S.

- El punto de corte establecido para considerar la deficiencia de PS en el primer trimestre de gestación se consideró un nivel de PS funcional inferior al 39,5%, correspondiente al percentil 10 de la actividad de PS durante el primer trimestre de gestación en nuestra población.

7.2.3 Información de resultados

Hemos citado a la paciente en la consulta de control de embarazo cuatro semanas más tarde para informar de los resultados. Las gestantes con deficiencia de PS fueron tratadas profilácticamente con enoxaparina subcutánea (40 mg) diariamente hasta el final de la gestación y se sometieron a la inducción del parto a las 38 semanas de gestación.

7.2.4 Recogida de datos

Basándonos en el fichero maestro, hemos codificado un segundo fichero tabulado en formato Microsoft Access en el que se establecen las variables del estudio.

Entre mayo del 2013 y mayo del 2016, a partir de los informes de alta recopilados, y gracias a la colaboración activa de los distintos miembros del equipo, se extraen cuidadosamente los datos correspondientes a nuestras variables de estudio.

Para el análisis estadístico final, dicho fichero ACCESS fué exportado al programa de análisis estadístico SPSS para Windows.

7.3 Análisis Estadístico

7.3.1 Análisis descriptivo y exploratorio

Con el fin de detectar errores en los datos y conocer la naturaleza de las variables estudiadas, antes de proceder al análisis inferencial se ha realizado un análisis descriptivo y exploratorio.

Por lo que se refiere a las variables cuantitativas, al objeto de conocer si seguían o no una distribución normal, se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal, utilizamos como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación típica.

En el caso de las variables cuantitativas con distribución no normal, utilizamos como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión el rango intercuartílico.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante su distribución de frecuencias.

Las variables cuantitativas fueron representadas gráficamente mediante histogramas.

Las variables cualitativas fueron representadas gráficamente mediante diagramas de barras.

7.3.2 Análisis inferencial

El análisis inferencial se ha centrado en la estimación del riesgo de aparición de resultados perinatales adversos en gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM.

El riesgo se estimó, en primer lugar, como riesgo relativo (RR) calculando su intervalo de confianza para el 95% y considerando significativos aquellos resultados cuyo intervalo de confianza no contuviera el valor 1. El riesgo relativo se calculó dividiendo la incidencia en expuestos (incidencia en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM) por la incidencia en no expuestos (gestantes sanas).

A continuación, para cada uno de los resultados perinatales estudiados se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante. En cada uno de los múltiples análisis realizados, la variable dependiente fue el resultado perinatal estudiado y, como variables independientes se incluyeron, el padecer o no déficit de PS (covariable principal) y determinadas variables que pudieran influir en la aparición o no del resultado perinatal adverso estudiado.

A continuación, se enumeran los resultados perinatales adversos estudiados y las variables independientes incluidas en los modelos de regresión logística realizados para cada uno de ellos.

7.3.2.1 Riesgo de Preeclampsia

En el caso concreto de la preeclampsia, sólo se estimó el riesgo como riesgo relativo, no siendo posible realizar el análisis de regresión logística multivariante pues sólo tuvimos dos casos de preeclampsia en el grupo de estudio (gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM).

7.3.2.2 Riesgo de hipertensión arterial gestacional

En el caso concreto de la hipertensión arterial gestacional, la variable independiente principal fue el padecer o no déficit de proteína S (tratado profilácticamente con HBPM). Como covariables independientes se incluyeron la edad materna, el IMC al inicio de la gestación, el ser nulípara (no haber parido con anterioridad ni por vía vaginal ni mediante cesárea), y la diabetes gestacional.

7.3.2.3 Riesgo de que el recién nacido presente un peso clasificado como pequeño para su edad gestacional

En este caso, la variable dependiente fue la presencia o no de un recién nacido pequeño para su edad gestacional. La variable independiente principal fue el padecer o no déficit de PS.

Como covariables independientes se incluyeron en el modelo:

- Presencia de infrapeso materno al inicio de la gestación
- Desarrollo de preeclampsia
- Edad materna
- Otras trombofilias
- Primiparidad
- Antecedente de abortos de repetición

7.3.2.4 Riesgo de crecimiento intrauterino retardado

En este caso, la variable dependiente o variable de salida fue el dar a luz un recién nacido CIR frente a un recién nacido con un peso adecuado a su edad gestacional. Como variable independiente principal introducida en el modelo se tomó el hecho de que la gestante padeciera o no déficit de PS tratado profilácticamente con HBPM. Por último, como covariables independientes se introdujeron en el modelo las siguientes:

- Infrapeso materno al inicio de la gestación
- Desarrollo de preeclampsia
- Edad materna
- Presencia de otras trombofilias distintas del déficit de PS (también tratadas)
- Primiparidad
- Abortos de repetición

7.3.2.5 Riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta

En el grupo de estudio, gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM, sólo registramos un caso de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta por lo que no fue posible llevar a cabo un análisis del riesgo de DPPNI.

7.3.2.6 Riesgo de que el parto finalice mediante la realización de una cesárea

En este caso, la variable dependiente considerada en el modelo fue la finalización del parto mediante cesárea o por vía vaginal. La variable independiente principal introducida en el

modelo fue el hecho de que la paciente padeciera déficit de PS tratado profilácticamente con HBPM. Como covariables independientes se introdujeron en el modelo las siguientes variables:

- Edad materna > 35 años
- Edad materna < 20 años
- Diabetes gestacional
- Diabetes pregestacional
- Peso del recién nacido > 4000 gramos
- Hipertensión arterial
- Nuliparidad
- Antecedente de cesárea anterior
- Parto pretérmino
- Parto postérmino

7.4 Aspectos éticos

Esta investigación salvaguarda los principios fundamentales relativos a los derechos humanos y la biomedicina recogidos en la Declaración de Helsinki (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) y en el Convenio del Consejo Europeo (Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, núm. 274 de 15 de noviembre de 2002, páginas 40126 a 40132), así como en la legislación española relativa a la investigación biomédica y la bioética.

Los datos recogidos se han tratado conforme a lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter personal (Boletín Oficial del Estado, núm. 298 de 14 de diciembre de 1999, páginas 43088 a 43099.) y el Reglamento de la Unión Europea relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos 2016/679.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Puerto Real, Bahía de Cádiz-La Janda y Campo de Gibraltar.

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

RESULTADOS

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

8.Resultados

8.1 Análisis descriptivo y exploratorio

A continuación, se realiza un análisis descriptivo y exploratorio de las variables incluidas en el estudio desglosando los datos en los tres grupos de gestantes incluidos en nuestro estudio, es decir, grupo de estudio, grupo de gestantes sanas y población de referencia.

8.1.1 Edad de las gestantes en el momento del parto

En el **Error! Reference source not found.** se muestra un histograma representativo de la variable edad en el momento del parto en el conjunto de la muestra estudiada. Si bien adopta una distribución cuasi normal, la prueba de Kolmogorov-Smirnov nos pone de manifiesto que no sigue una distribución normal ($p < 0,001$).

En el conjunto de la muestra, la mediana de la edad de las gestantes en el momento del parto se situó en 31,12 años con un rango intercuartílico de 7,16 años.

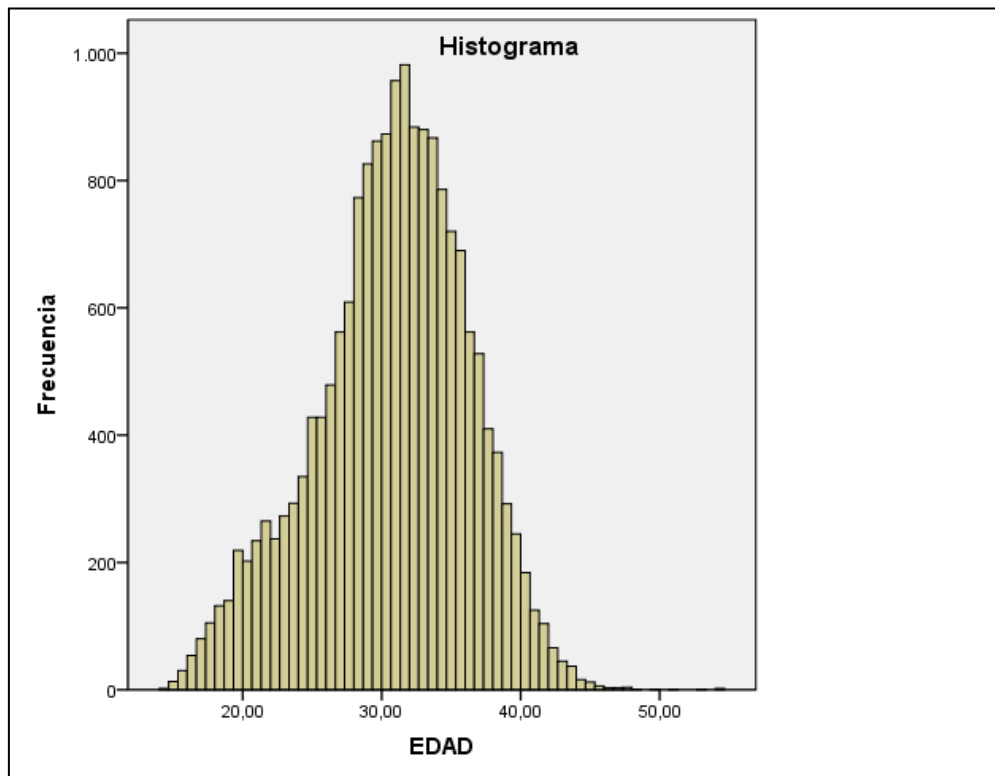


GRÁFICO 1.- EDAD DE LAS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL PARTO EN EL CONJUNTO DE LA MUESTRA ESTUDIADA

En el Gráfico 2 se muestra un histograma representando la distribución de la variable edad en el grupo de gestantes con déficit de proteína S.

De nuevo, la prueba de Kolmogorov-Smirnov nos puso de manifiesto que no estábamos ante una distribución normal ($p < 0,001$).

La mediana de la edad en el momento del parto en las gestantes con déficit de proteína S fue de 33,78 años con un rango intercuartílico de 6,68 años.

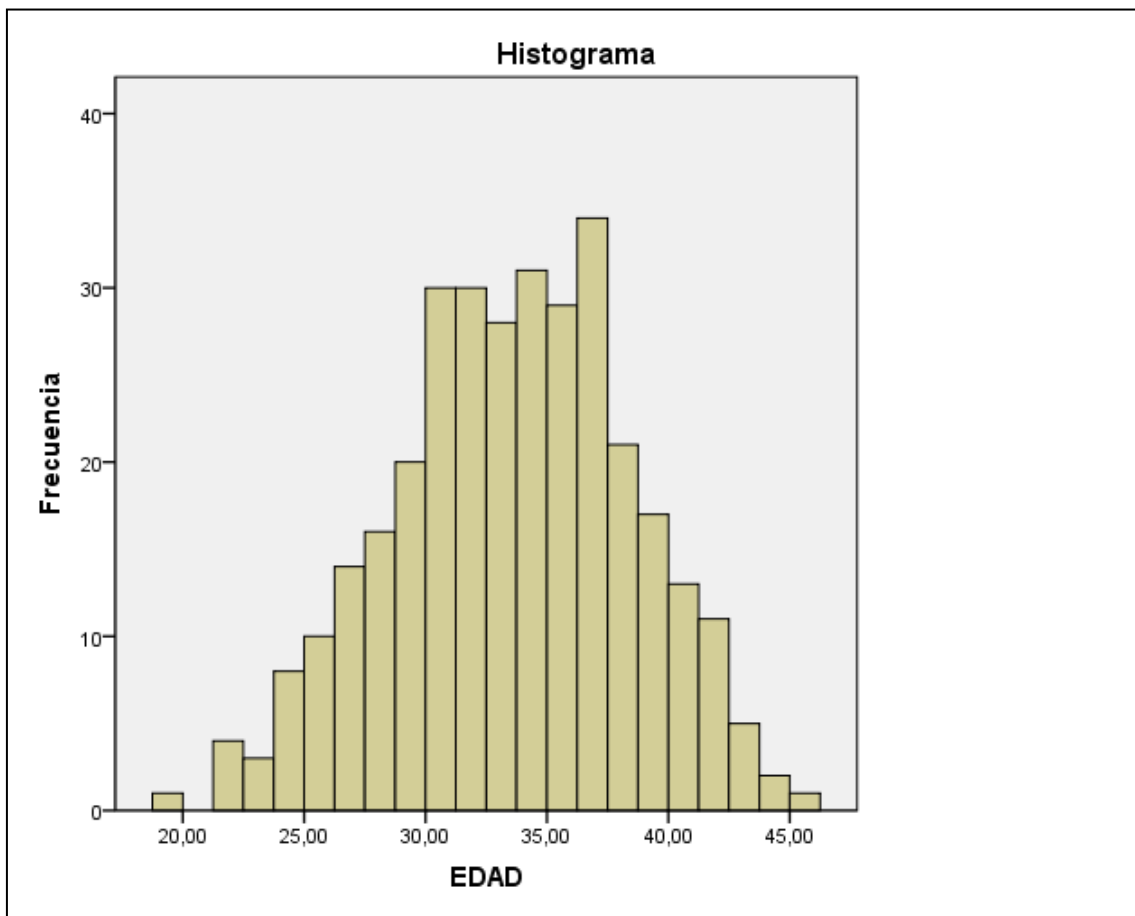


GRÁFICO 2.- EDAD DE LAS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL PARTO EN EL GRUPO DE GESTANTES CON DÉFICIT DE PROTEÍNA S

El Gráfico 3 muestra la distribución de la variable edad en el momento del parto en el grupo de gestantes sanas (sin déficit de proteína S ni patología médica asociada). La prueba de Kolmogorov-Smirnov de nuevo puso de manifiesto que no sigue una distribución normal ($p < 0,001$).

La mediana de la edad en de las gestantes sanas en el momento del parto se situó en 30,74 años con un rango intercuartílico de 7,24 años.

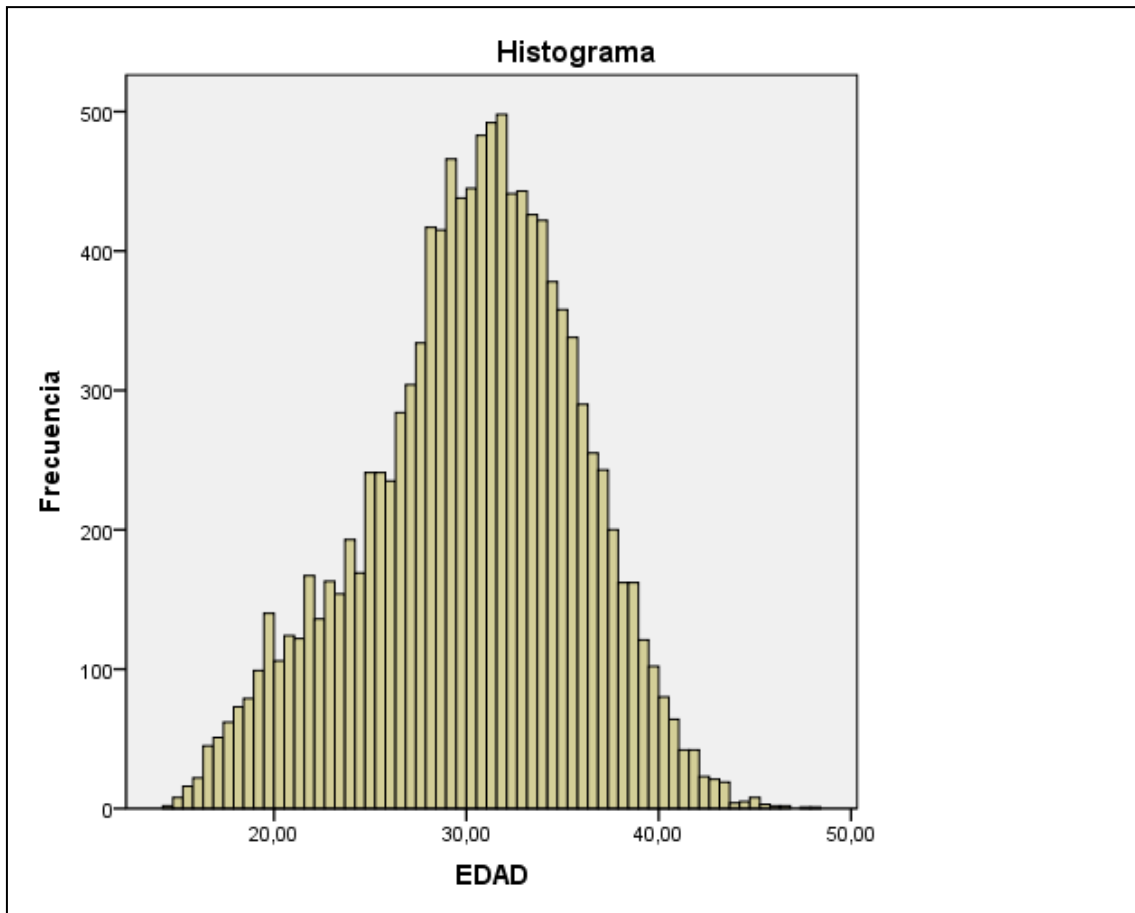


GRÁFICO 3.- EDAD EN EL MOMENTO DEL PARTO EN EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

Por último, el Gráfico 4 muestra la distribución de la variable edad en el momento del parto en la población de referencia (grupo de gestantes sanas o con patología médica distinta al déficit de proteína S). La prueba de Kolmogorov-Smirnov puso de manifiesto que no sigue una distribución normal.

La mediana de la edad el momento del parto en la población de referencia se situó en 31,76 años con un rango intercuartílico de 6,92 años.

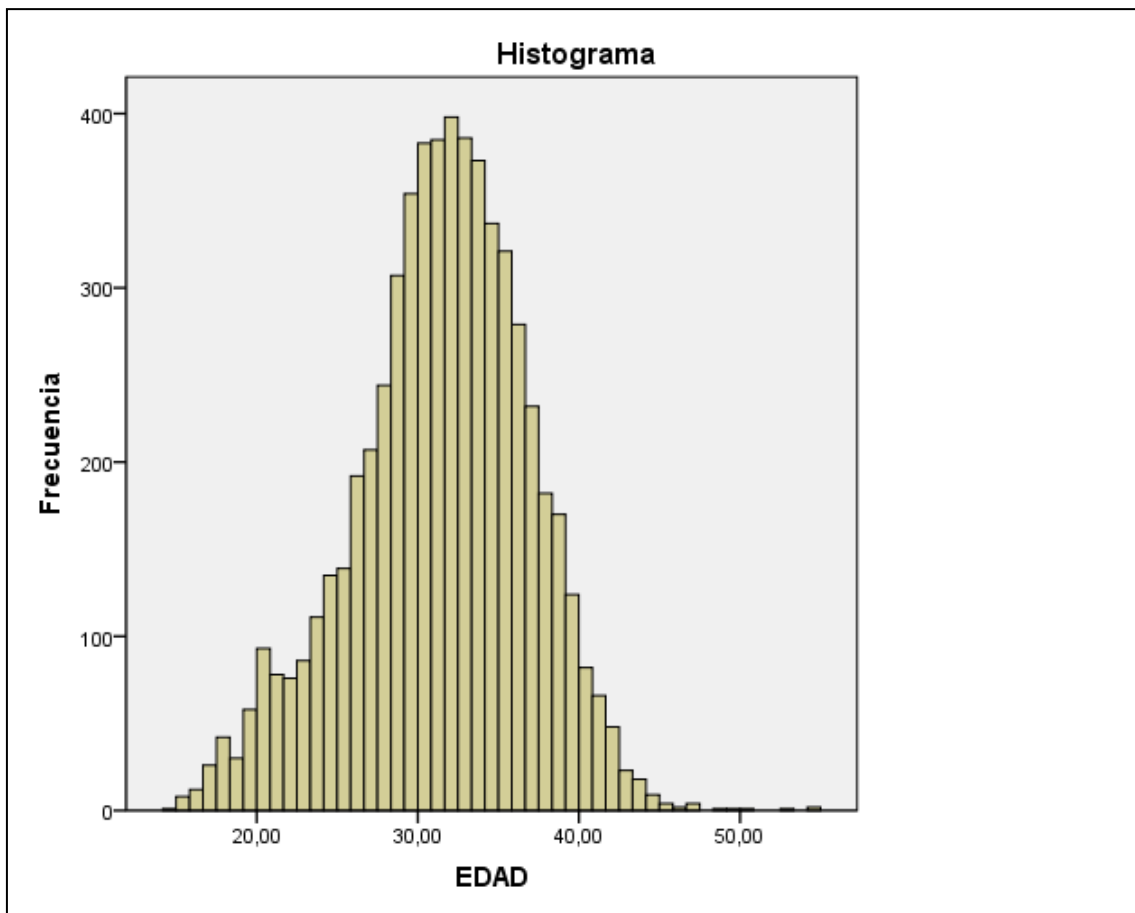


GRÁFICO 4.- EDAD EN EL MOMENTO DEL PARTO EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (GESTANTES SANAS O CON PATOLOGÍA DISTINTA AL DÉFICIT DE PROTEÍNA S).

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la mediana de edad en el grupo de gestantes con déficit de proteína S fue superior a la encontrada en el grupo de gestantes sanas (33,78 vs 30,74 años). Esta diferencia se mostró estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Asimismo, la mediana de edad en el grupo de gestantes con déficit de proteína S fue superior a la población de referencia (33,78 vs 31,76 años). Esta diferencia también se mostró estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

8.1.2 Fórmula obstétrica

8.1.2.1 Gestaciones

En el conjunto de la muestra estudiada, el número de gestaciones incluida la actual no presentó una distribución normal como se puede apreciar en el Gráfico 5, hecho que comprobamos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

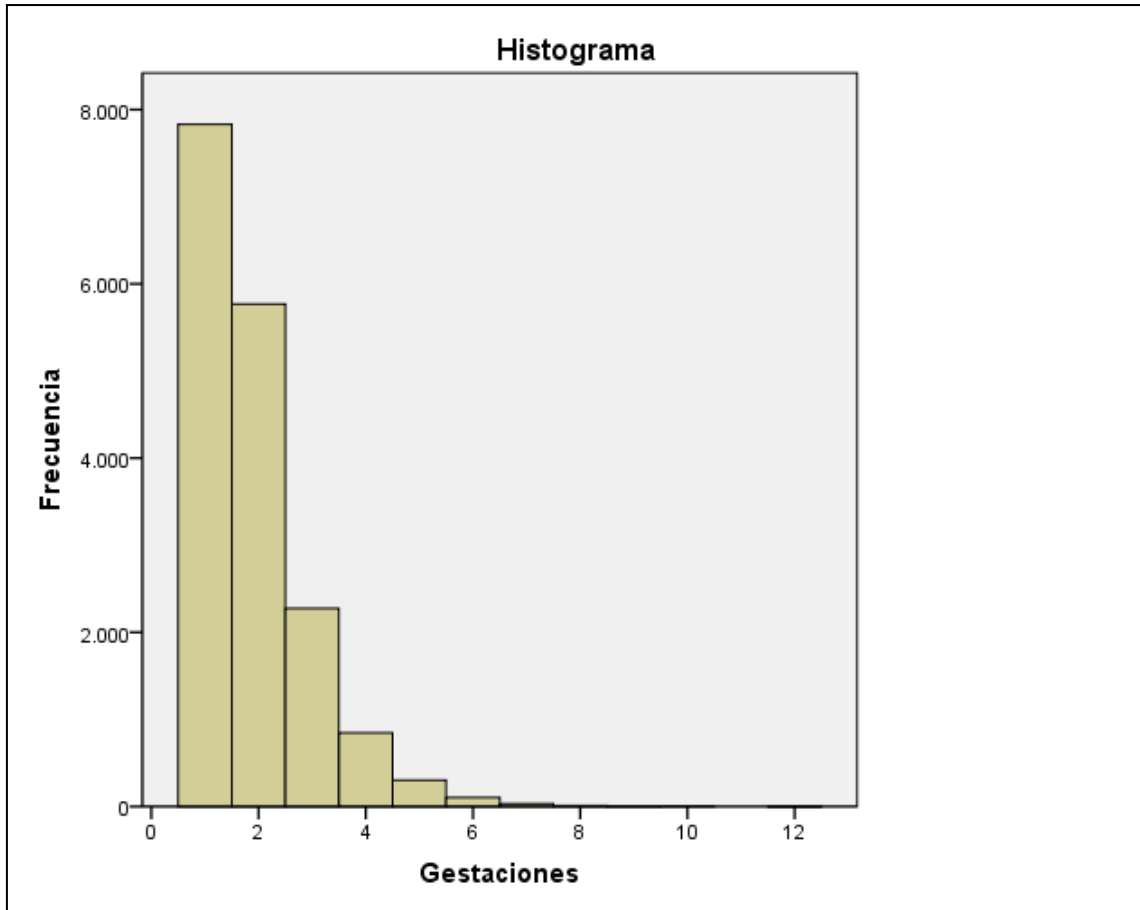


GRÁFICO 5.- NÚMERO DE GESTACIONES INCLUYENDO LA ESTUDIADA

La mediana del número de gestaciones incluyendo la actual en el momento del parto en el conjunto global de la muestra estudiada se situó en 2 gestaciones con un rango intercuartílico de 1.

En el grupo de estudio (gestantes con déficit de PS tratadas con heparina de bajo peso molecular), tampoco encontramos una distribución normal del número de gestaciones como se puede apreciar en el Gráfico 6 y comprobamos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

En este grupo, la mediana del número de gestaciones incluyendo la actual se situó en 3, con un rango intercuartílico de 2.

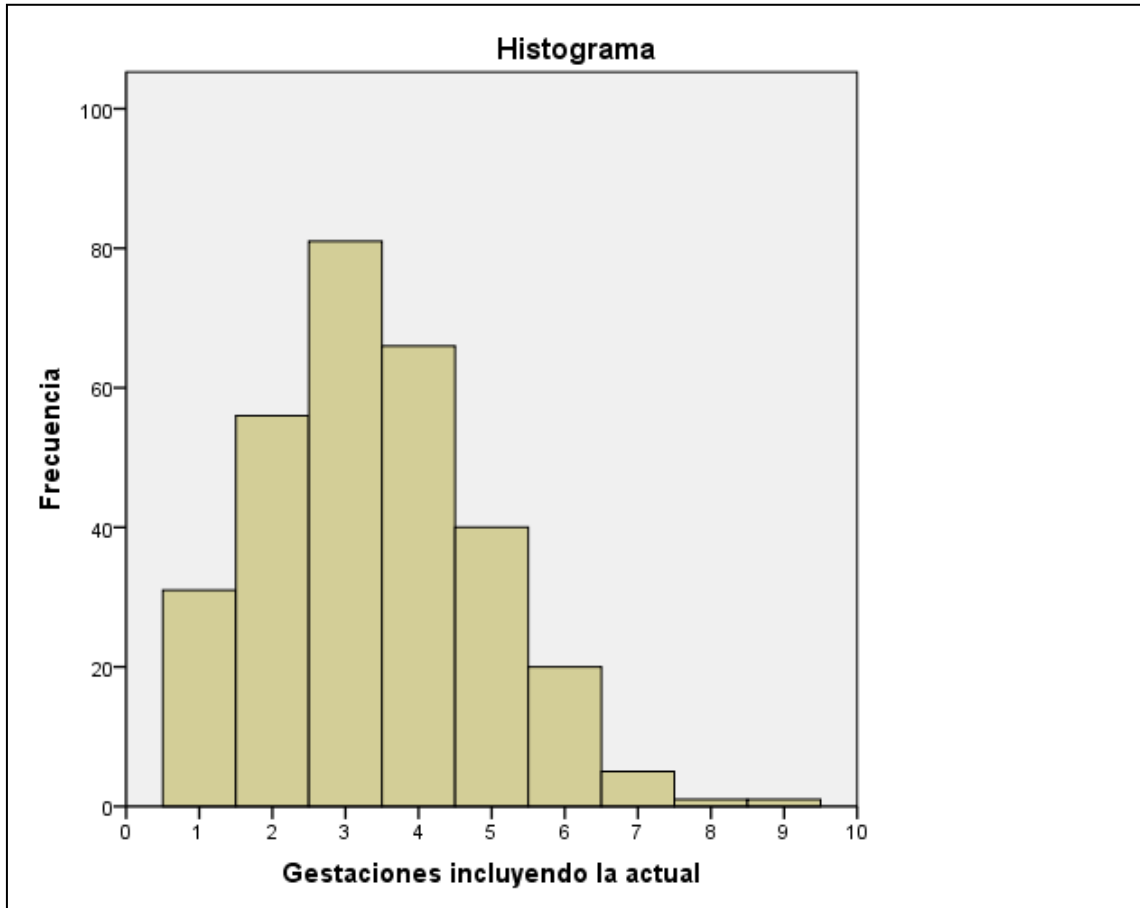


GRÁFICO 6.- NÚMERO DE GESTACIONES INCLUYENDO LA ACTUAL EN EL GRUPO DE ESTUDIO

En el grupo de gestantes sanas, el número de gestaciones incluyendo el actual siguió la distribución que se muestra en el histograma del Gráfico 7.

La mediana del número de gestaciones incluido el actual se situó en 2, con un rango intercuartílico de 1.

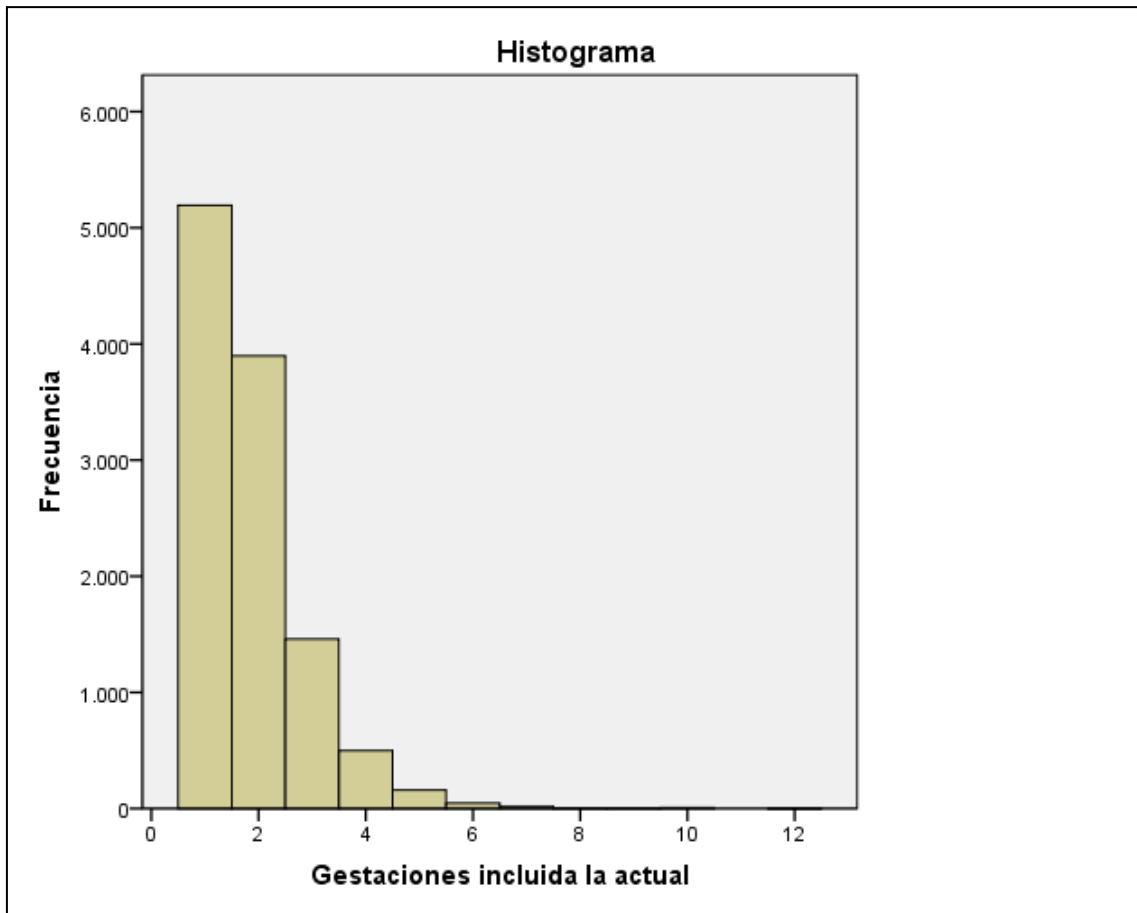


GRÁFICO 7.- NÚMERO DE GESTACIONES INCLUIDO EL ACTUAL EN EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

Por último, en la población de referencia, el número de gestaciones incluido el actual siguió la distribución que se muestra en el Gráfico 8. Como se puede comprobar, tampoco adopta una distribución normal.

La mediana del número de gestaciones incluido el actual en la población de referencia se situó en 2, con un rango intercuartílico de 1.

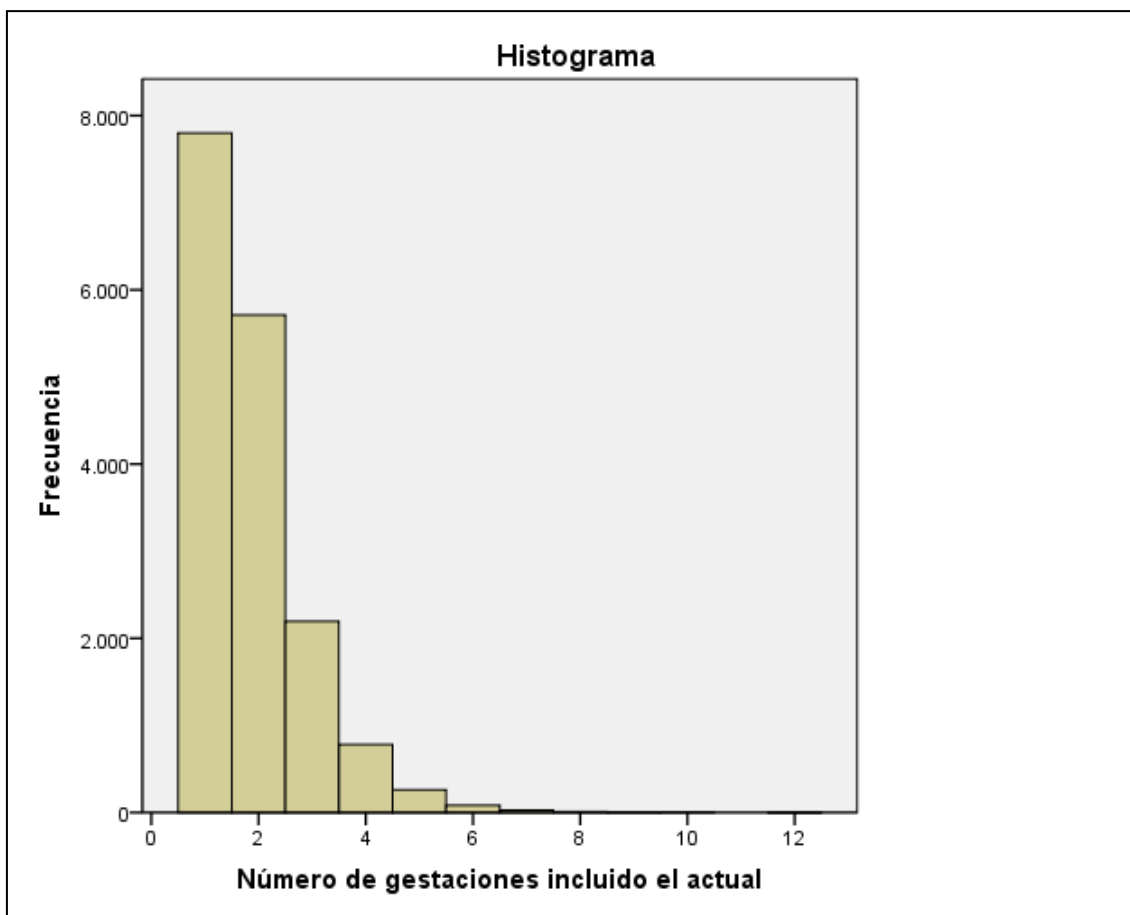


GRÁFICO 8.- NÚMERO DE GESTACIONES INCLUIDO EL ACTUAL EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.

La misma información se muestra de manera resumida en la Tabla 10.

Cohorte	Número de gestaciones incluido el actual Mediana (rango intercuartílico)
Grupo de estudio	3 (2)
Gestantes sanas	2 (1)
Población de referencia	1 (1)

TABLA 10. NÚMERO DE GESTACIONES INCLUIDA LA ACTUAL EN CADA GRUPO ESTUDIADO.

Como se puede apreciar, el grupo de estudio (gestantes con déficit de PS tratadas con heparina de bajo peso molecular) presentó un número de gestaciones mayor que el grupo de gestantes sanas y que la población de referencia.

Aplicando la prueba U de Mann-Whitney comprobamos que la diferencia del grupo de estudio tanto con el grupo de gestantes sanas como con la población de referencia era estadísticamente significativa ($p < 0,001$ en ambos casos).

8.1.2.2 Partos

En el conjunto de la muestra estudiada, el número de partos anteriores al embarazo actual no siguió una distribución normal, tal y como se muestra en el Gráfico 9 y se comprobó posteriormente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

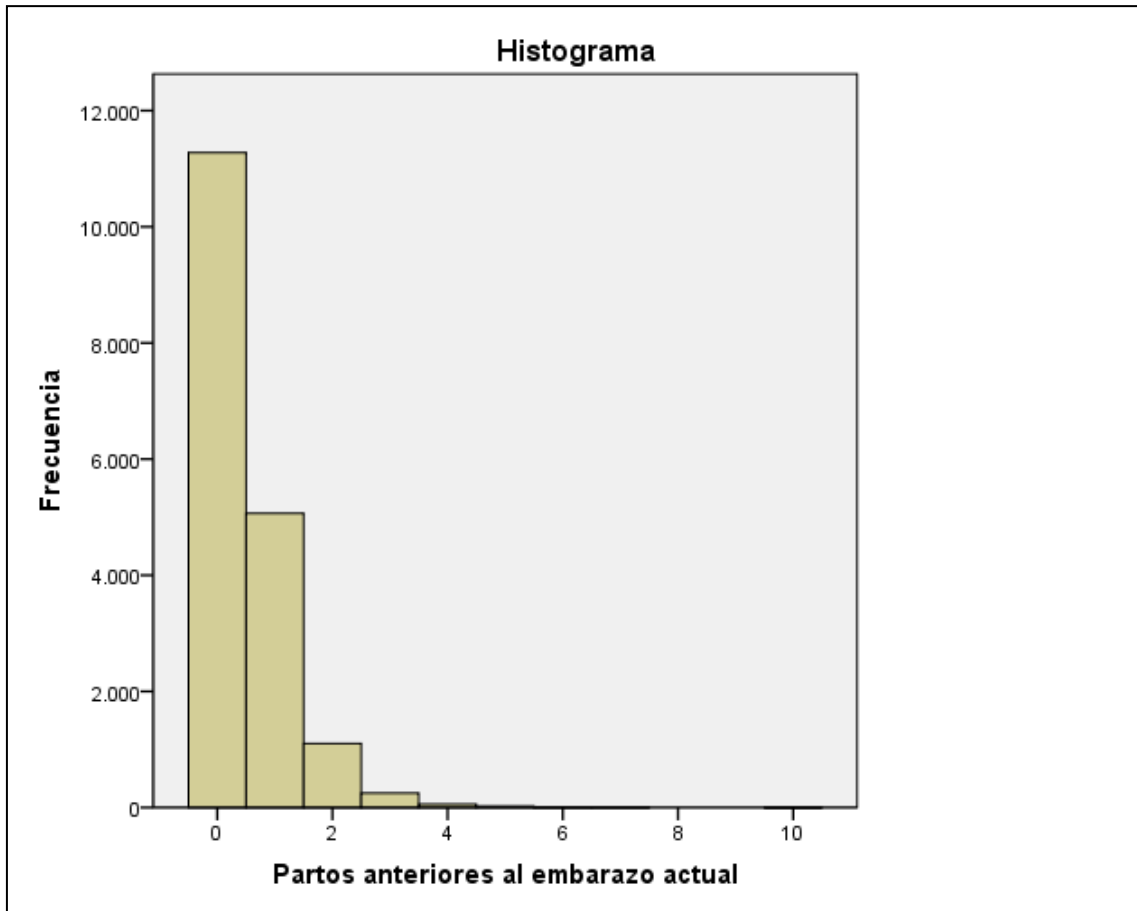


GRÁFICO 9.- NÚMERO DE PARTOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL

En el conjunto de la muestra estudiada, la mediana de partos anteriores al embarazo actual se situó en 0 con un rango intercuartílico de 1.

En el grupo de estudio (embarazadas con déficit de PS tratadas con HBPM), la distribución tampoco fue normal, tal y como se muestra en el Gráfico 10.

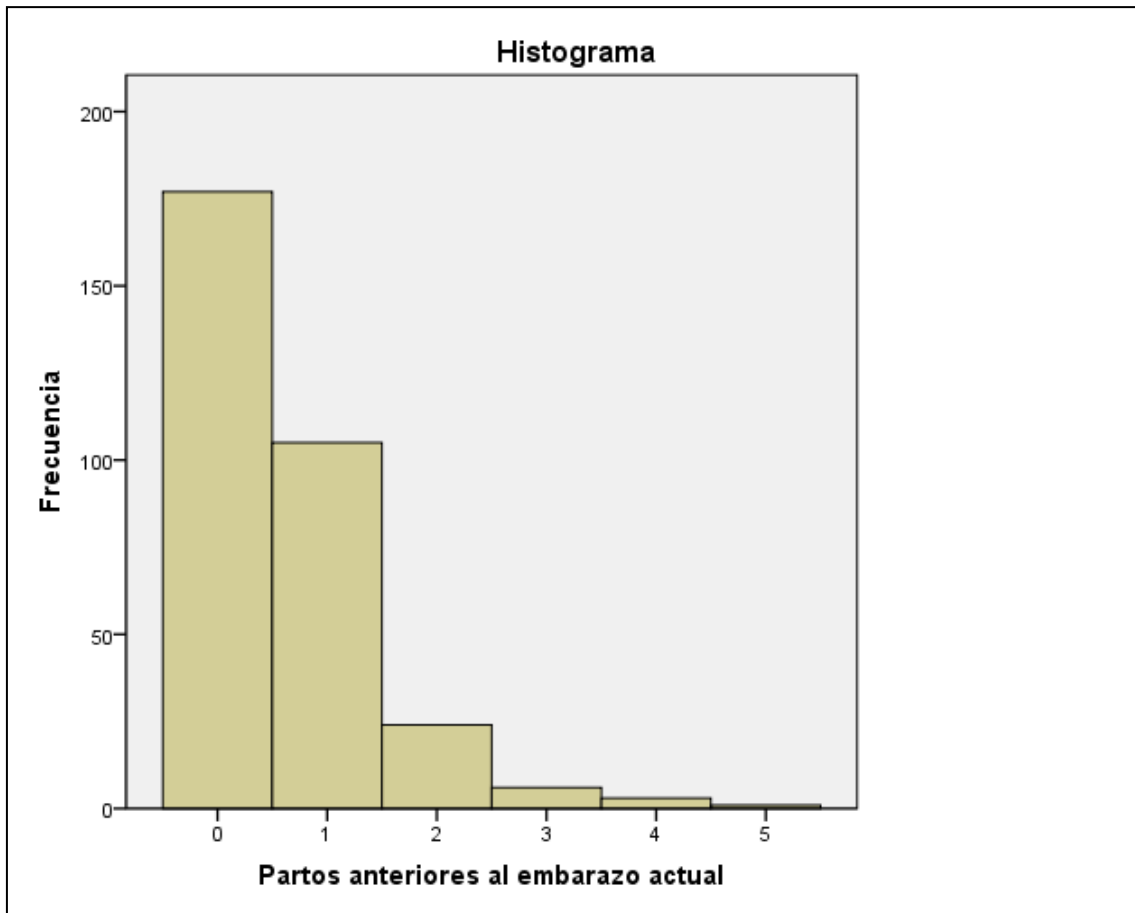


GRÁFICO 10.- NÚMERO DE PARTOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL EN EL GRUPO DE ESTUDIO

En el grupo de estudio, la mediana de partos anteriores al embarazo actual fue 0, con un rango intercuartílico de 1.

En el grupo de gestantes sanas, la distribución tampoco fue normal tal y como podemos apreciar en el Gráfico 11 y comprobamos posteriormente con la prueba de Kolmogorov-Smirnov en la que obtuvimos un valor de $p < 0,001$.

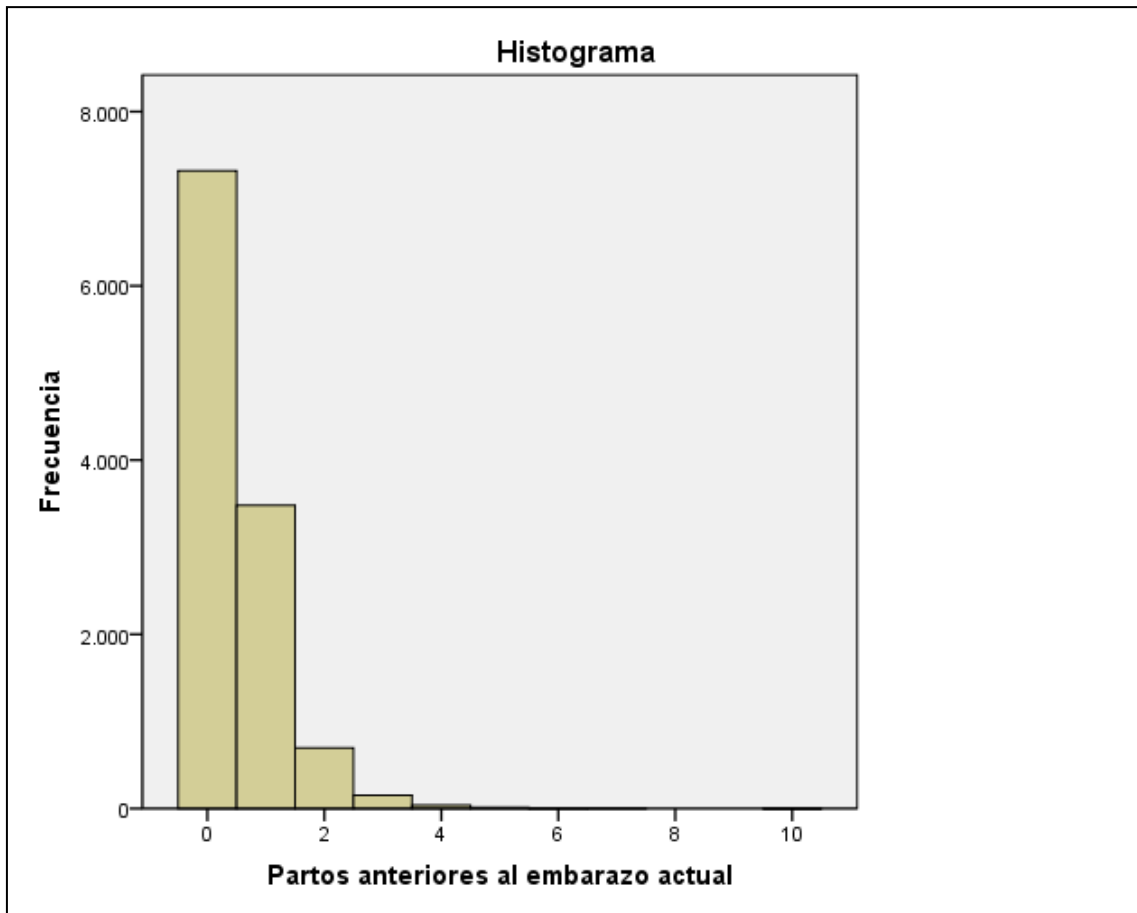


GRÁFICO 11.- NÚMERO DE PARTOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL EN EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

La mediana de partos anteriores al embarazo actual en el grupo de gestantes sanas también se situó en 0, con un rango intercuartílico de 1.

Por último, en la población de referencia tal y como cabía esperar, el número de partos anteriores al embarazo actual tampoco siguió una distribución normal lo que se puede apreciar en el Gráfico 12 y contrastamos posteriormente con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

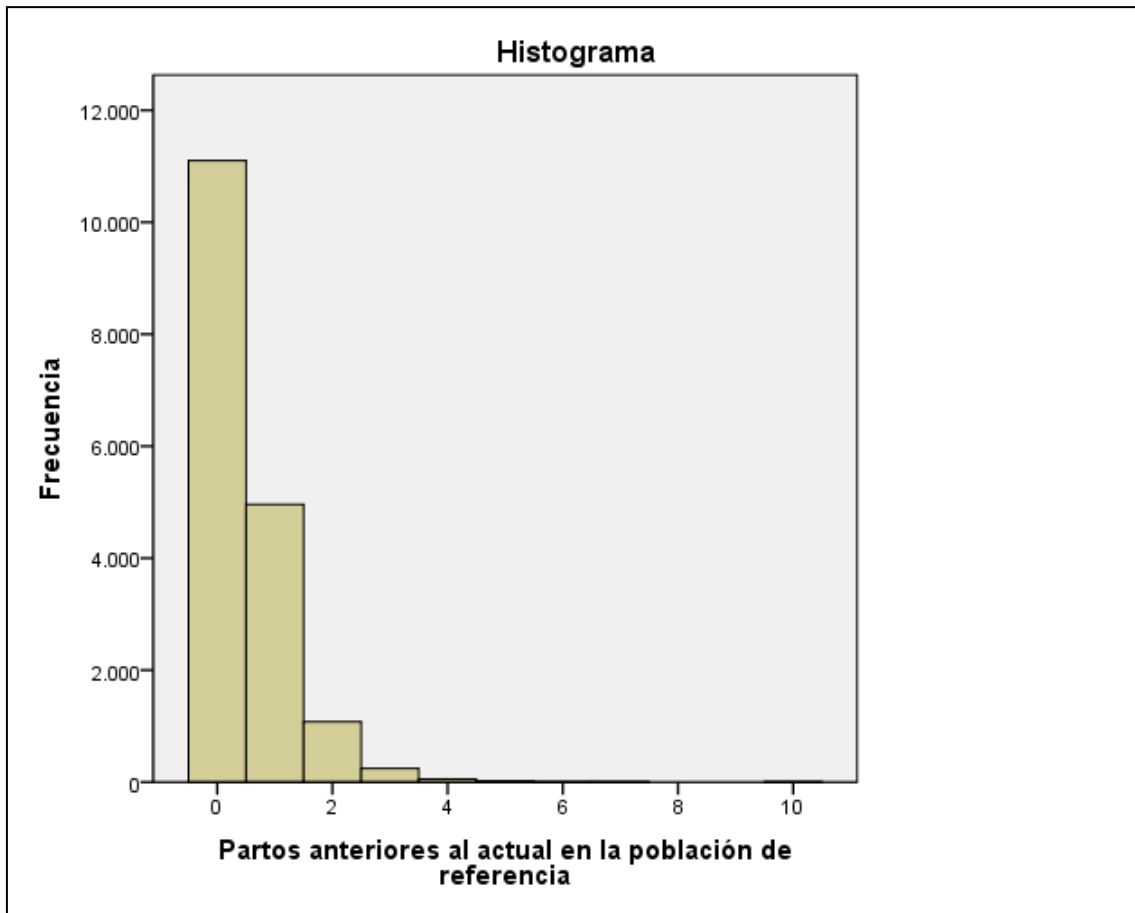


GRÁFICO 12.- NÚMERO DE PARTOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA

De nuevo la mediana de partos anteriores al actual en la población de referencia se situó en 0 con un rango intercuartílico de 1.

8.1.2.3 Abortos

En el conjunto de la población estudiada, el número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual no siguió una distribución normal como se puede ver en el Gráfico 13 y como comprobamos posteriormente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

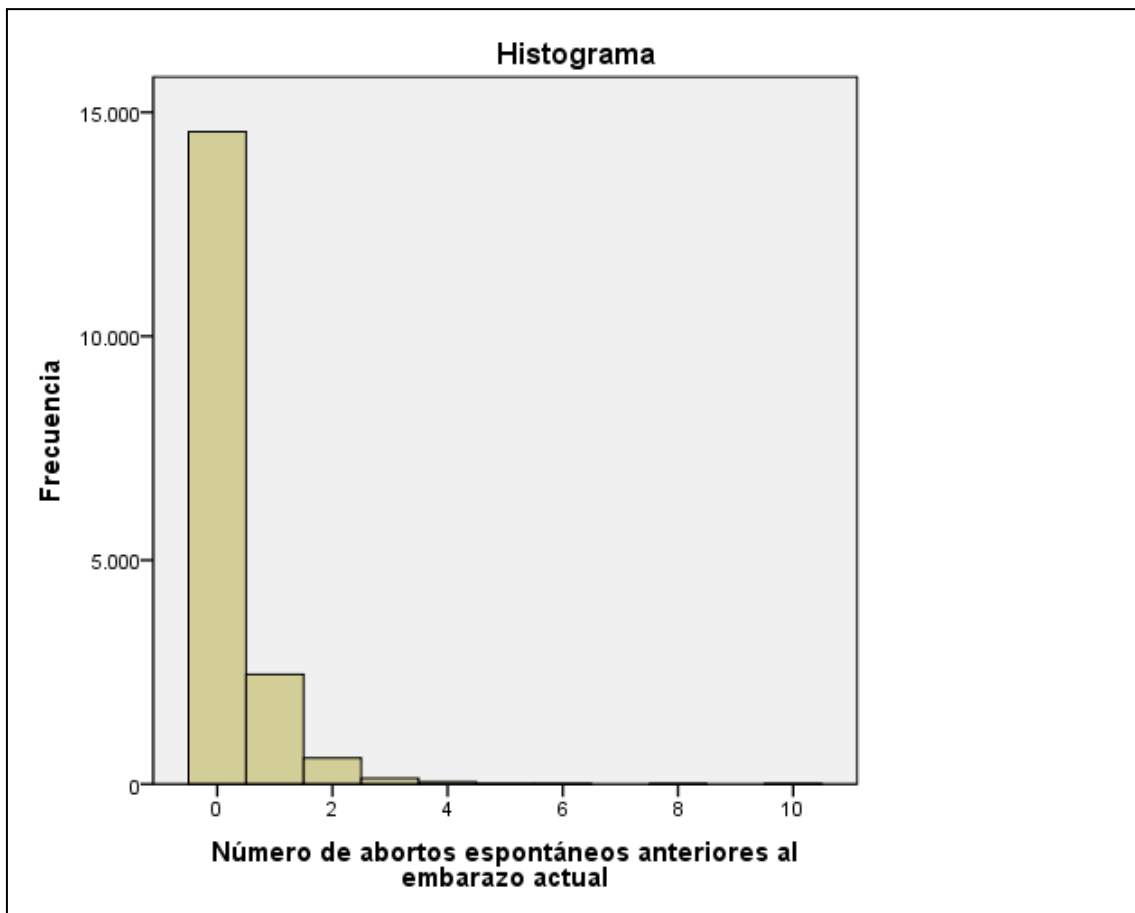


GRÁFICO 13.- NÚMERO DE ABORTOS ESPONTÁNEOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL

En el conjunto de la muestra estudiada, la mediana de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual se situó en 0, con una amplitud intercuartílica de 0.

En el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM, el número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual tampoco siguió una distribución normal, tal y como podemos ver en el Gráfico 14.

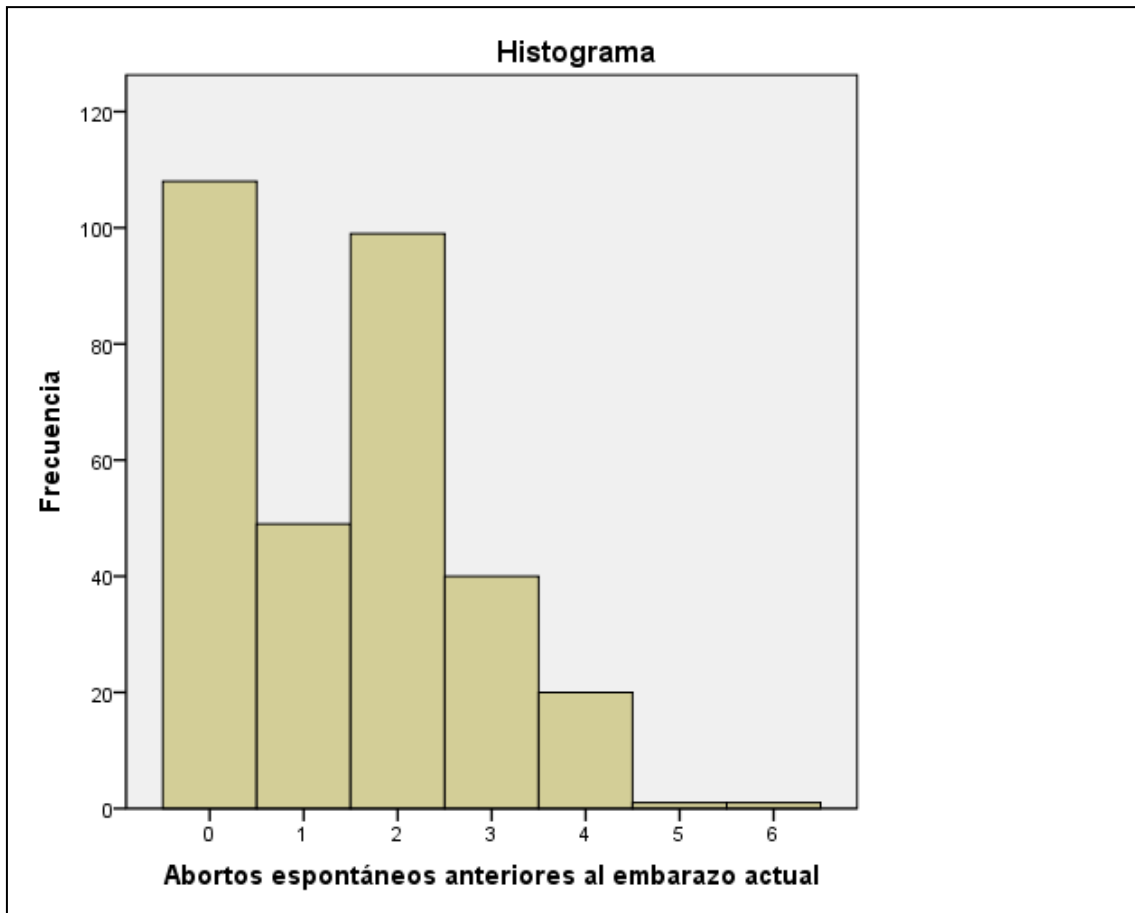


GRÁFICO 14.- NÚMERO DE ABORTOS ESPONTÁNEOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL EN EL GRUPO DE ESTUDIO

En dicho grupo de estudio, la mediana de abortos espontáneos ocurridos con anterioridad al embarazo actual se situó en 2, con un rango intercuartílico de 2.

La distribución del número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual en el grupo de gestantes sanas tampoco siguió una distribución normal, hecho que podemos observar en el Gráfico 15 y que comprobamos posteriormente con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

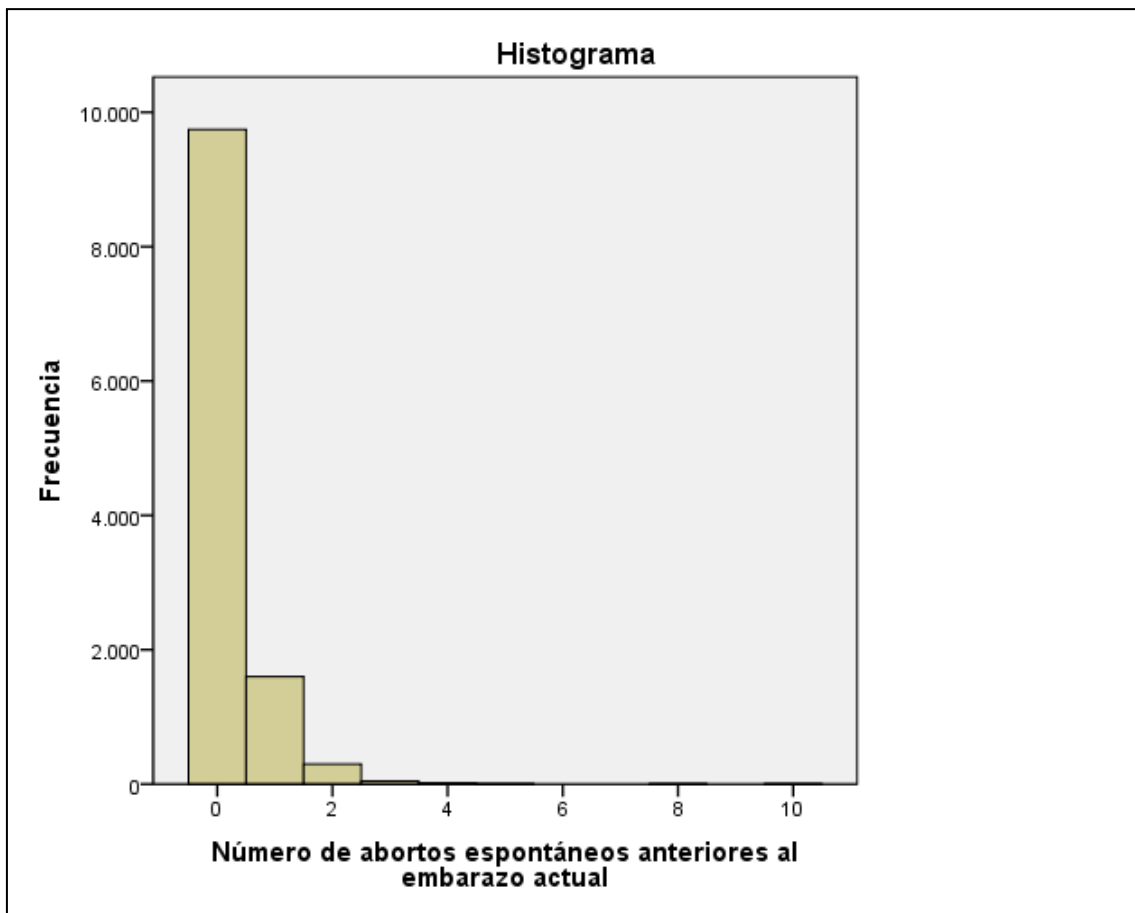


GRÁFICO 15.- NÚMERO DE ABORTOS ESPONTÁNEOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL EN EL GRUPO DE GESTANTES SANAS.

En las gestantes sanas, la mediana de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual fue de 0 con un rango intercuartílico de 0.

Por último, el Gráfico 16 muestra la distribución del número de abortos espontáneos antes del embarazo actual en la población de referencia (gestantes sin déficit de proteína S con o sin otra patología médica asociada). Como se puede observar una vez más no sigue una distribución normal, hecho comprobado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

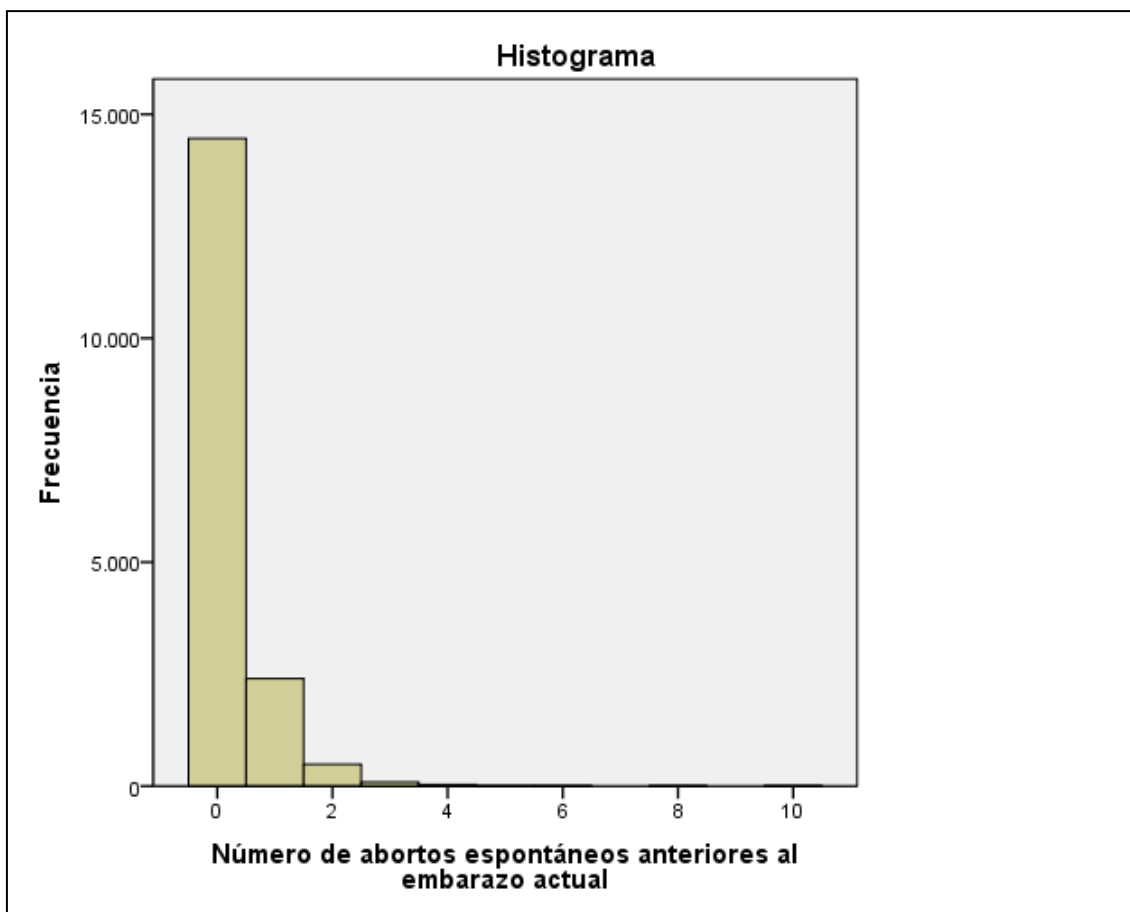


GRÁFICO 16.- NÚMERO DE ABORTOS ESPONTÁNEOS ANTERIORES AL EMBARAZO ACTUAL EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA

La mediana del número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual en la población de referencia fue de 0 con un rango intercuartílico de 0.

Por tanto, el número de abortos espontáneos anteriores al embarazo actual en el grupo de estudio fue superior al encontrado en el grupo de gestantes sanas. La mediana de abortos en el grupo de estudio fue de 2 mientras que en el grupo de gestantes sanas y en la población de referencia fue de 0. Utilizando la prueba U de Mann-Whitney comprobamos que estas diferencias resultaron estadísticamente significativas con un valor de p en ambos casos < 0,001.

8.1.3 Índice de masa corporal materno al inicio de la gestación

El Gráfico 17 es un histograma que muestra la distribución de la variable índice de masa corporal materno al inicio de la gestación en el conjunto de la muestra estudiada.

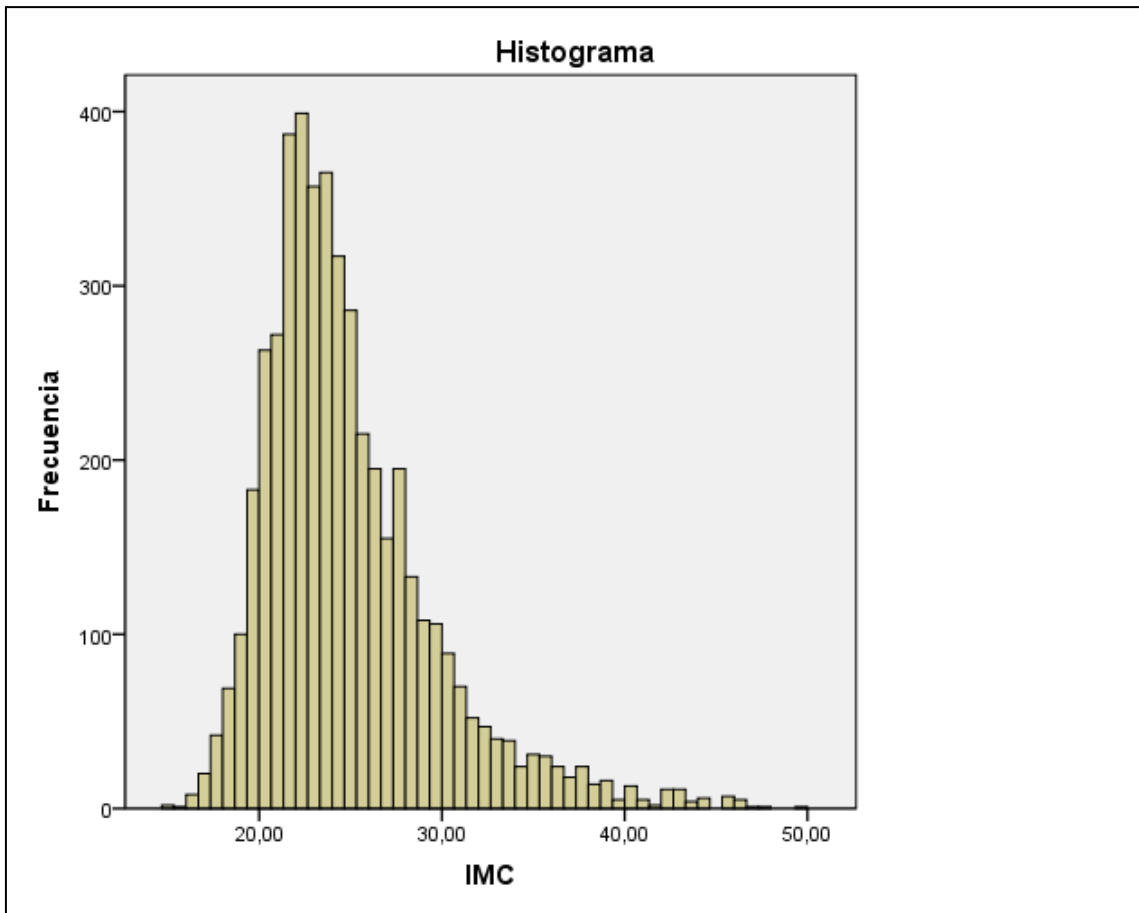


GRÁFICO 17.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL INICIO DE LA GESTACIÓN EN EL CONJUNTO DE LA MUESTRA ESTUDIADA

El mismo gráfico ya nos muestra que no se trata de una distribución normal, lo que comprobamos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La mediana de IMC al inicio de la gestación se situó en $23,83 \text{ kg/m}^2$ con un rango intercuartílico de $5,34 \text{ kg/m}^2$.

En el Gráfico 18 se muestra un histograma con la distribución de frecuencias de la variable IMC materno al inicio de la gestación en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM.

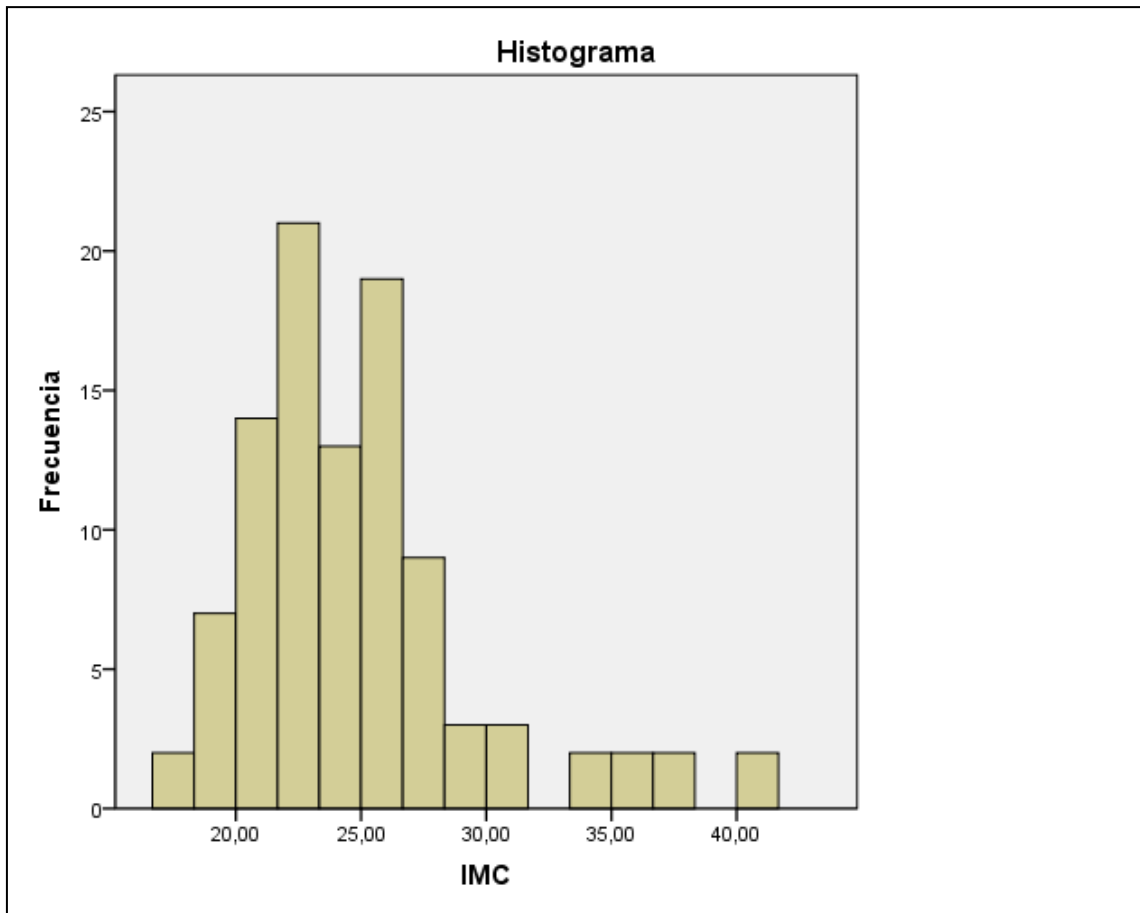


GRÁFICO 18.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL INICIO DE LA GESTACIÓN EN GESTANTES CON DÉFICIT DE PROTEÍNA S TRATADAS CON HBPM.

Como se puede apreciar, en este grupo de gestantes, la variable estudiada tampoco sigue una distribución normal, hecho confirmado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,001$).

La mediana del IMC al inicio de la gestación en este grupo de estudio se situó en $24,03 \text{ kg/m}^2$, con un rango intercuartílico de $4,65 \text{ kg/m}^2$.

El Gráfico 19 muestra la misma información, pero en el grupo de gestantes sanas (sin déficit de proteína S ni patología médica asociada).

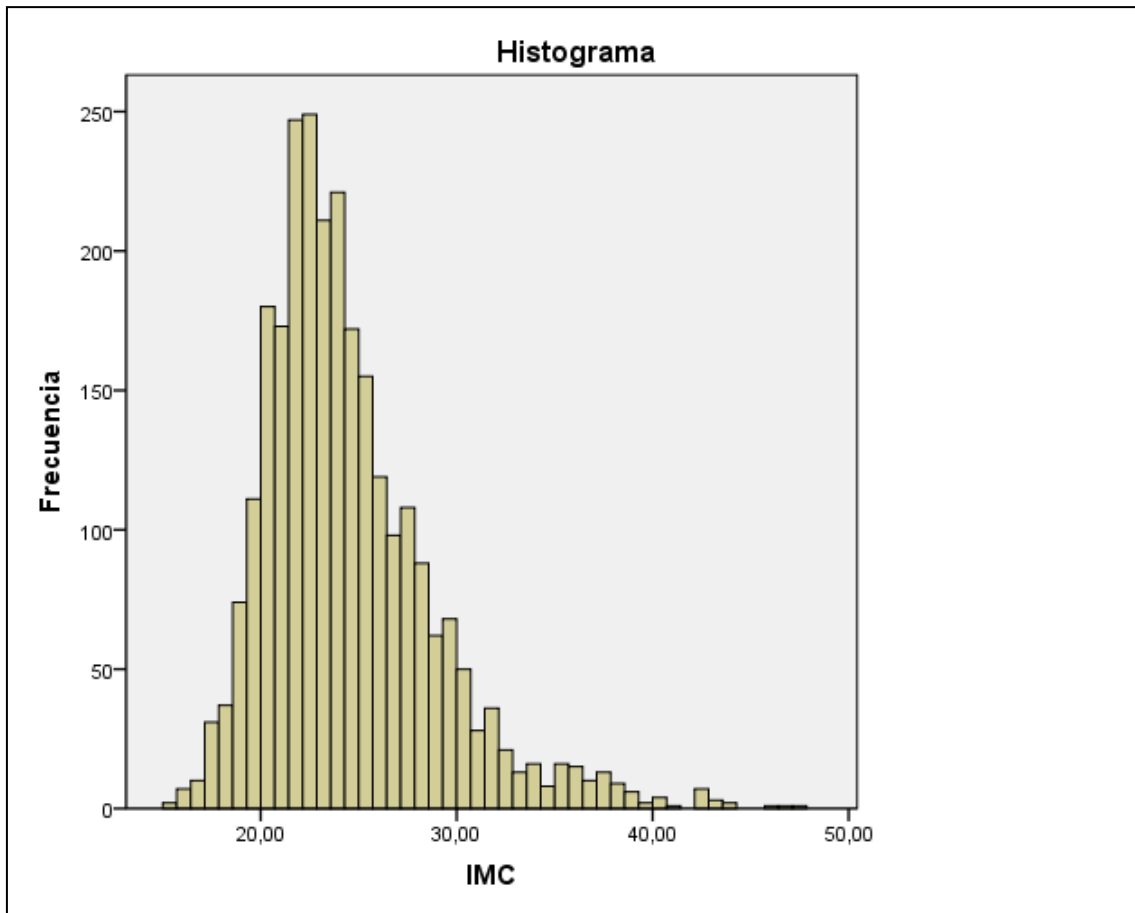


GRÁFICO 19.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL INICIO DE LA GESTACIÓN EN GESTANTES SANAS.

Como se puede observar tampoco se encontró una distribución normal.

La mediana del IMC al inicio de la gestación en gestantes sanas se situó en 23,62 kg/m² con un rango intercuartílico de 5,03 kg/m².

Por último, el Gráfico 20 muestra el IMC al inicio de la gestación en la población de referencia (es decir, el grupo de gestantes sin déficit de proteína S, con o sin patología asociada).

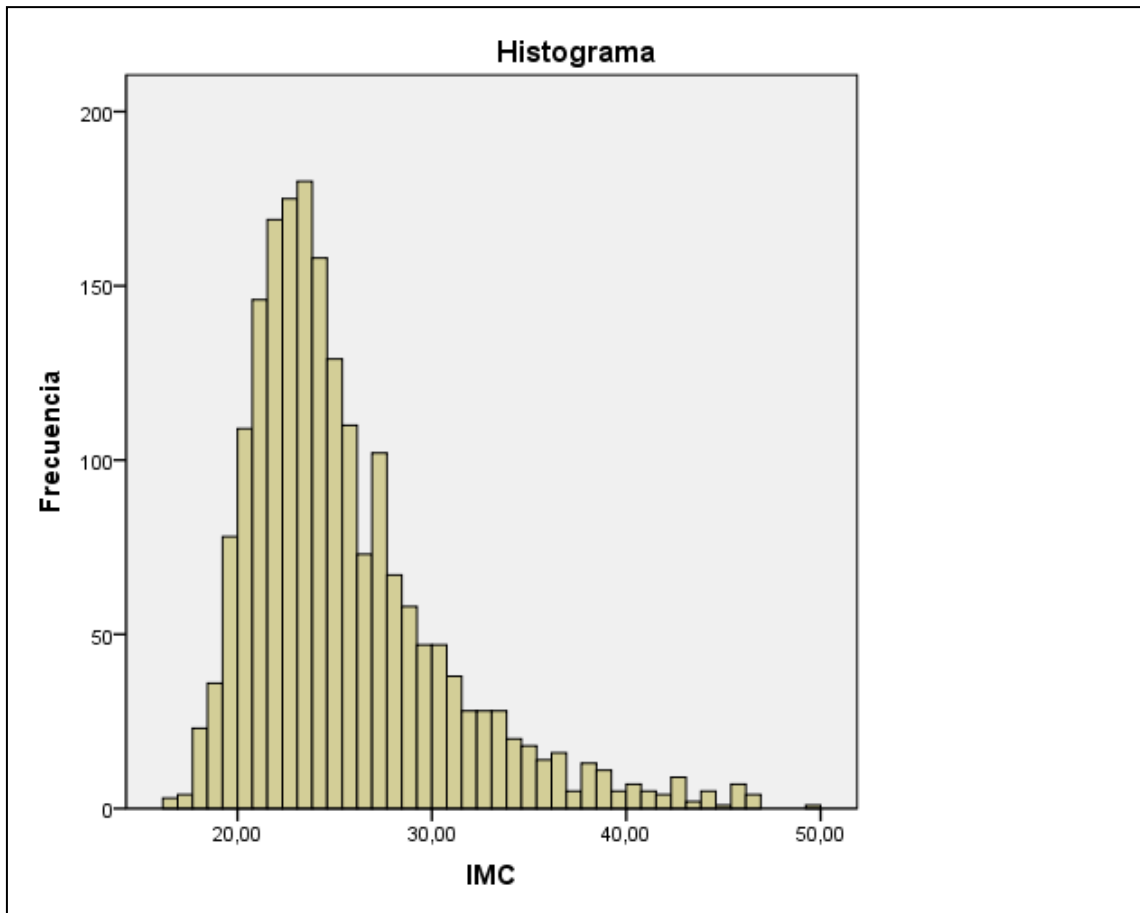


GRÁFICO 20.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL INICIO DE LA GESTACIÓN EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (GESTANTES SIN DÉFICIT DE PROTEÍNA S TENGAN O NO PATOLOGÍA MÉDICA ASOCIADA).

Como se puede observar tampoco encontramos una distribución normal (con un valor p para la prueba de Kolmogorov-Smirnov $< 0,001$).

La mediana del IMC al inicio de la gestación en la población de referencia se situó en 24,13 kg/m² con un rango intercuartílico de 5,59 kg/m².

Por tanto, en el grupo de gestantes con déficit de proteína S encontramos un IMC materno al inicio de la gestación muy discretamente superior al grupo de gestantes sanas (24,03 kg/m² vs 23,62 kg/m²) diferencia que no se mostró estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Asimismo, el IMC materno al inicio de la gestación fue prácticamente el mismo en el grupo de gestantes con déficit de proteína S que en la población de referencia (24,03 kg/m² vs 24,13 kg/m²).

8.1.4 Aborto recurrente

Considerando como aborto recurrente la presencia de 2 abortos espontáneos consecutivos anteriores al embarazo actual, en el conjunto de la muestra estudiada encontramos que el 4,4% de las gestantes presentaban el antecedente de aborto recurrente (N=803).

Desglosando por grupos vemos que la proporción de gestantes con antecedentes de abortos recurrentes en el grupo de estudio (déficit de PS tratadas con HBPM) fue del 50,6% de los casos (N=166).

En el grupo de gestantes sanas, por el contrario, la proporción de embarazadas con el antecedente de aborto recurrente fue sólo del 3,1% (N=368).

Por último, en la población de referencia, la proporción de gestantes con antecedente de aborto recurrente fue del 3,5% (N=912).

En la Tabla 11 se muestran los datos anteriores de manera resumida.

Cohorte	Proporción de gestantes con antecedente de aborto recurrente N (%)
Grupo de estudio	166 (50,6%)
Gestantes sanas	368 (3,1%)
Población de referencia	912 (3,5%)

TABLA 11.- PROPORCIÓN DE GESTANTES CON ANTECEDENTE DE ABORTO RECURRENTE.

8.1.5 Estados hipertensivos del embarazo

En la tabla 12 se muestra la proporción de cada uno de los distintos estados hipertensivos del embarazo registrados en cada grupo estudiado.

En el conjunto de la muestra estudiada, la proporción de gestantes con algún estado hipertensivo del embarazo fue del 3,9% (N=712).

La proporción de gestantes con hipertensión arterial crónica fue del 1% (N=182). La proporción de gestantes con hipertensión gestacional fue del 2,1% (N=383). Por último, la proporción de gestantes con preeclampsia fue del 0,8% (N=146).

En el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM la proporción de gestantes con algún estado hipertensivo del embarazo fue del 6,1% (N=20).

En dicho grupo, la proporción de gestantes con hipertensión crónica fue del 2,7%(N=9); la proporción de hipertensión gestacional fue del 2,7%(N=9) y la proporción de preeclampsia fue del 0,6% (N=2).

En el grupo de gestantes sanas, la proporción de gestantes con algún estado hipertensivo del embarazo fue del 2,54% (N=302); la proporción de gestantes con hipertensión gestacional fue del 1,9% (N=226) mientras que la proporción de preeclampsia fue del 0,64% (N=76). En este grupo no se incluyó ninguna gestante con hipertensión arterial crónica por constituir un criterio de exclusión para pertenecer al grupo de gestantes sanas.

En la población de referencia, la proporción de gestantes con algún estado hipertensivo del embarazo fue del 3,8% (N=1.113); la proporción de gestantes con hipertensión arterial crónica fue del 1% (179); la proporción de hipertensión gestacional fue del 2,1% (N=376) y la proporción de preeclampsia fue del 0,8% (N=143).

Los datos anteriores se muestran resumidos en la siguiente tabla:

Grupo	EHE N (%)	HTA crónica N (%)	HTA gestacional N (%)	Preeclampsia N (%)
Grupo de estudio	20 (6,1%)	9 (2,7%)	9 (2,7%)	2 (0,6%)
Gestantes sanas	302 (2,54%)	N.A.	226 (1,9%)	76 (0,64%)
Población de referencia	1.113 (6,1%)	179 (1%)	376 (2,1%)	145 (0,8%)

TABLA 12.- PROPORCIÓN DE ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO EN LOS DISTINTOS GRUPOS ESTUDIADOS.

(N.A.= NO APLICABLE)

Más adelante, en el apartado dedicado al análisis inferencial estudiamos si las diferencias halladas entre grupos son o no estadísticamente significativas.

8.1.6 Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta

En el conjunto de la muestra estudiada, la proporción de gestantes con desprendimiento de placenta normalmente inserta (DPPNI) fue del 0,2% (N=37).

En el grupo de gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular sólo registramos un caso de DPPNI (0,3%).

En el grupo de gestantes sanas no registramos ningún caso de DPPNI.

En la población de referencia, la proporción de gestantes con DPPNI fue del 0,2% (N=36).

8.1.7 Edad gestacional en el momento del parto

En el Gráfico 21 se muestra un histograma con la distribución de frecuencias de la variable edad gestacional en el momento del parto en conjunto de la población estudiada.

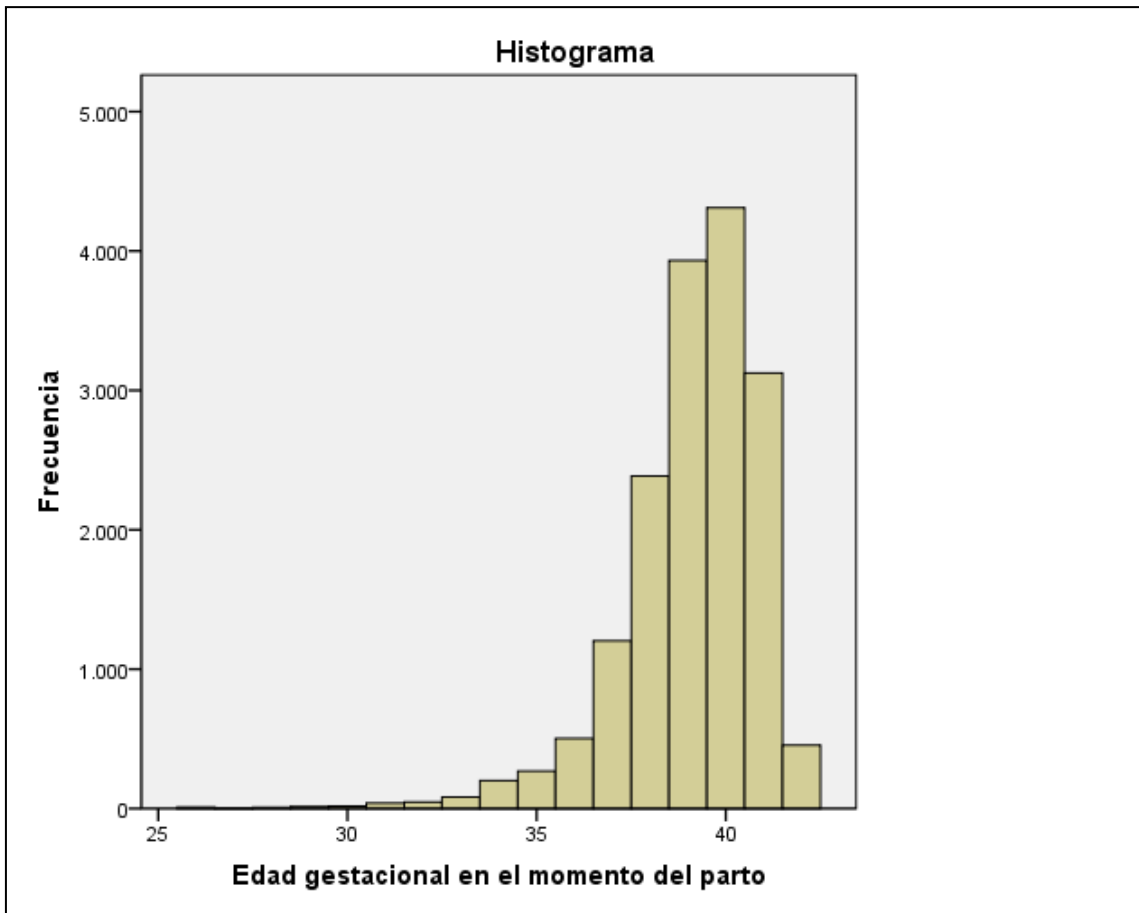


GRÁFICO 21.- EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO EN EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Como se puede apreciar gráficamente, la variable edad gestacional en el momento del parto no sigue una distribución normal, hecho que comprobamos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

La mediana de la edad gestacional en el momento del parto en el conjunto de la población estudiada se situó en 39 semanas, con un rango intercuartílico de 2 semanas de gestación.

En el Gráfico 22 se muestra un histograma con la distribución de frecuencias de la variable edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM.

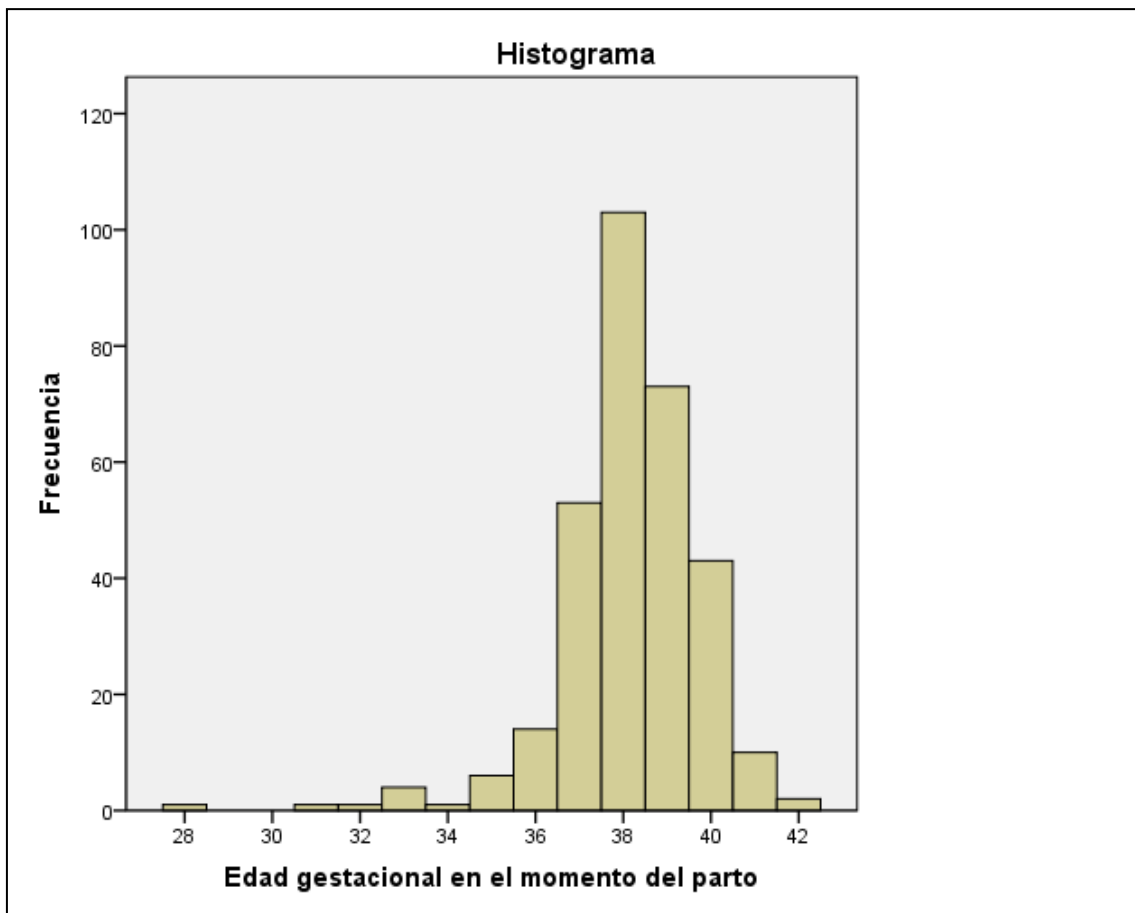


GRÁFICO 22.- EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO EN EL GRUPO DE GESTANTES CON DÉFICIT DE PROTEÍNA S TRATADAS CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Como se puede apreciar en dicho gráfico, la distribución seguida por la variable edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM no fue normal, lo que comprobamos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

La mediana de edad gestacional en el momento del parto se situó en 38 semanas de gestación con un rango intercuartílico de 2 semanas de gestación.

En el Gráfico 23 se muestra un histograma con los valores de la variable edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes sanas.

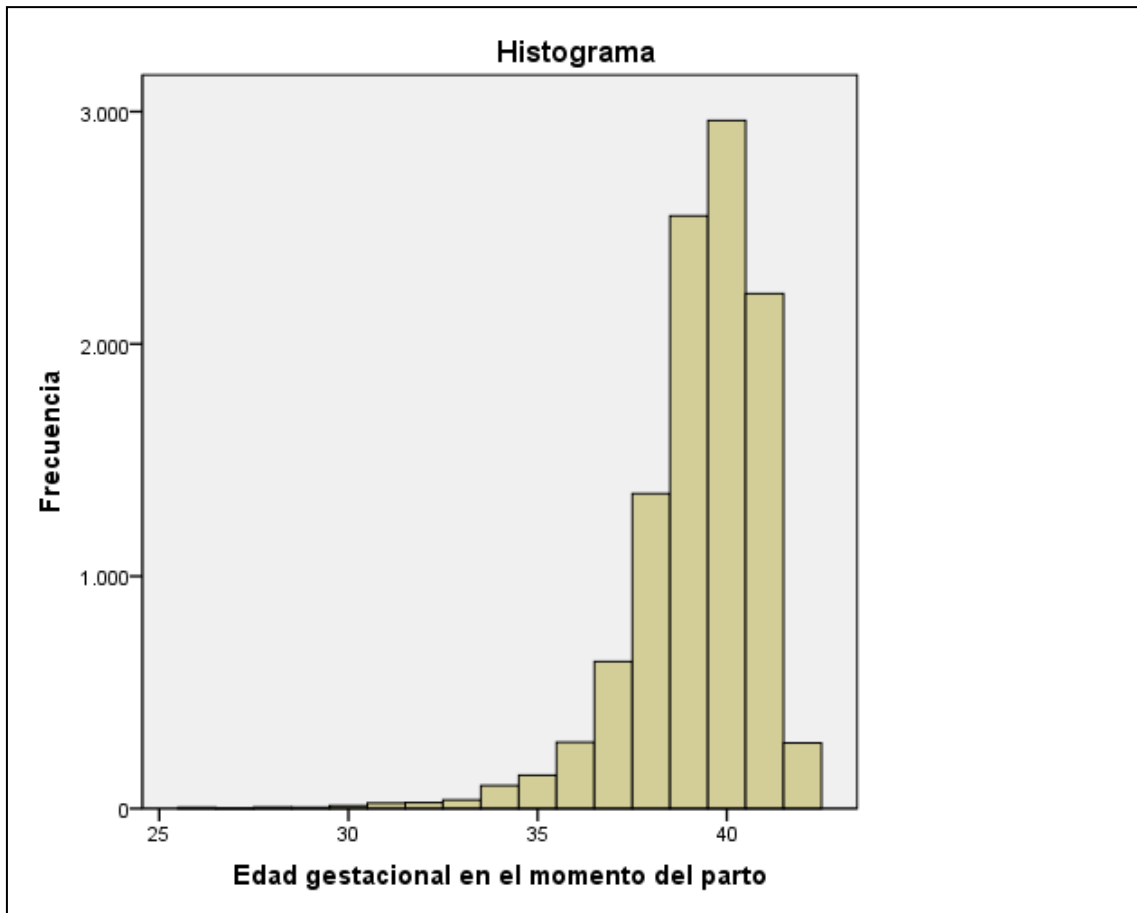


GRÁFICO 23.- EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO EN EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

Como se puede apreciar en dicho gráfico, la edad gestacional en el momento del parto en este grupo de gestantes tampoco sigue una distribución normal. La mediana de la variable edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes sanas se situó en 40 semanas de gestación con un rango intercuartílico de 1 semana.

En el Gráfico 24 se muestra un histograma con la distribución de frecuencias de la variable edad gestacional en el momento del parto en la población de referencia (gestantes sin déficit de proteína S con o sin patología médica asociada).

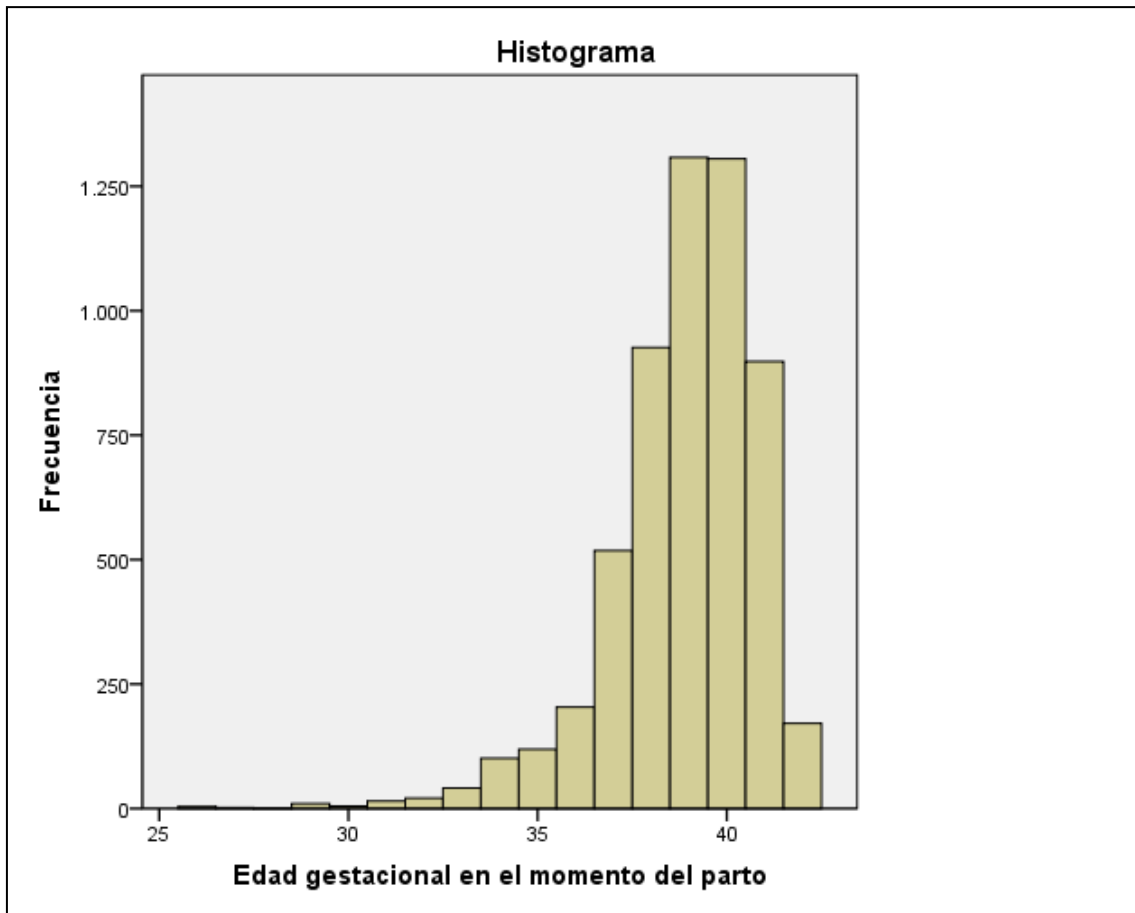


GRÁFICO 24.- EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (GESTANTES SIN DÉFICIT DE PROTEÍNA S CON O SIN PATOLOGÍA MÉDICA ASOCIADA).

Como se puede apreciar, ya gráficamente vemos que no sigue una distribución normal, hecho que comprobamos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

La mediana de la edad gestacional en el momento del parto en la población de referencia se situó en 39 semanas con un rango intercuartílico de 2 semanas de gestación.

Por tanto, la edad gestacional en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM fue inferior a la del grupo de gestantes sanas (38 vs 40 semanas de gestación). Mediante la U de Mann-Whitney comprobamos que dicha diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

De igual forma, la edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM fue inferior a la de la población de referencia (38 vs 39 semanas de gestación). La prueba U de Mann-Whitney puso de manifiesto que dicha diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

8.1.8 Vía del parto

En el conjunto de la población estudiada, la vía del parto fue vaginal en el 75,6% de los casos ($N=13.787$) y abdominal (cesárea) en el 24,4% de los casos (4.457).

En las gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM la tasa de cesáreas fue del 36,6% ($N=120$) frente a un 63,4% de partos vaginales ($N=208$).

En el grupo de gestantes sanas, la tasa de cesáreas fue del 21,9% (N=2.606) frente a un 78,1% de partos vaginales (N=9.278).

En la población de referencia, es decir, gestantes sin déficit de PS con o sin patología médica asociada, la tasa de cesáreas fue del 24,2% (N=4.337) frente a un 78,1% de partos vaginales (N=9.278).

Estos resultados de manera resumida se muestran en la tabla 13.

Grupo	Parto vaginal N (%)	Cesárea (N%) N (%)
Conjunto de la muestra estudiada	13.787 (75,6%)	4.457 (24,4%)
Déficit de PS tratadas con HBPM	208 (63,4%)	120 (36,6%)
Gestantes sanas	9.278 (78,1%)	2.606 (21,9%)
Población de referencia	13.578 (75.8%)	4.337 (24.2%)

TABLA 13.- VÍA DEL PARTO

Asimismo, la misma información se muestra de manera gráfica en el diagrama de barras del Gráfico 25.

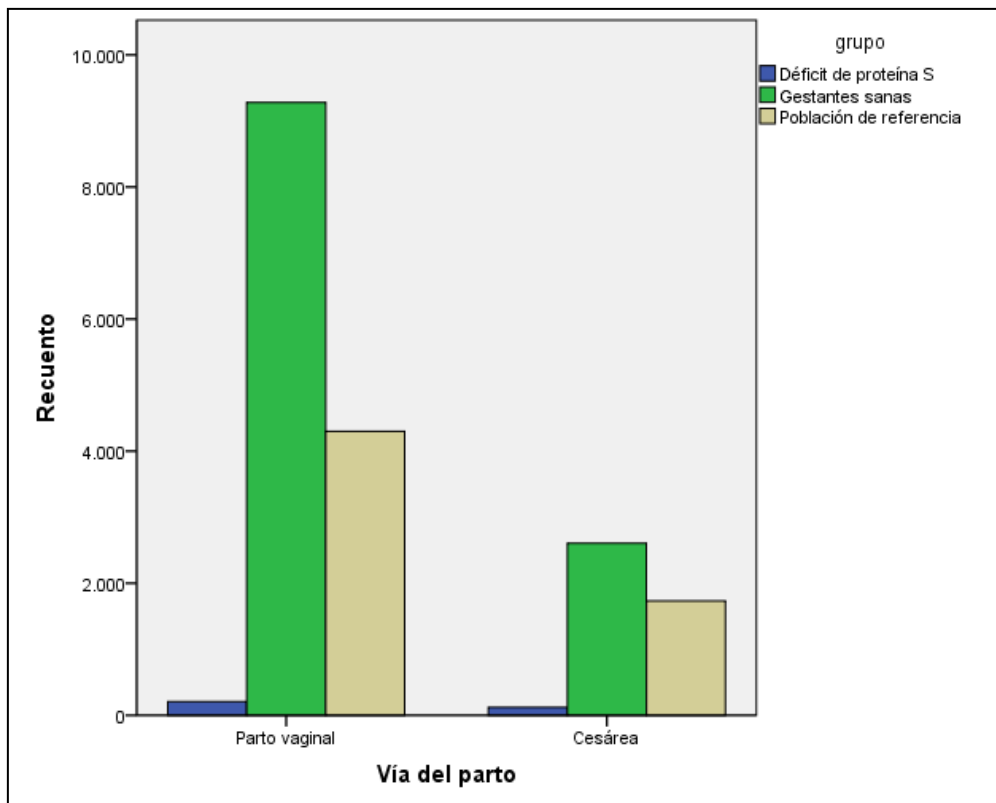


GRÁFICO 25.- VÍA DEL PARTO

En resumen, la tasa de cesáreas fue superior en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM que en el grupo de gestantes sanas (36,6% vs 21,9%) y mayor que en la población de referencia (36,6% vs 28,7%). El análisis efectuado mediante la prueba de Chi cuadrado puso de manifiesto que en ambos casos las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas. Comparando el grupo de estudio con el grupo de gestantes sanas obtuvimos un valor $p < 0,001$ y comparando el grupo de estudio con la población de referencia obtuvimos un valor $p < 0,01$.

8.1.9 Peso al nacer

8.1.9.1 Peso al nacer en términos absolutos

En el Gráfico 26 se muestra un histograma del peso al nacer en el conjunto de la población estudiada.

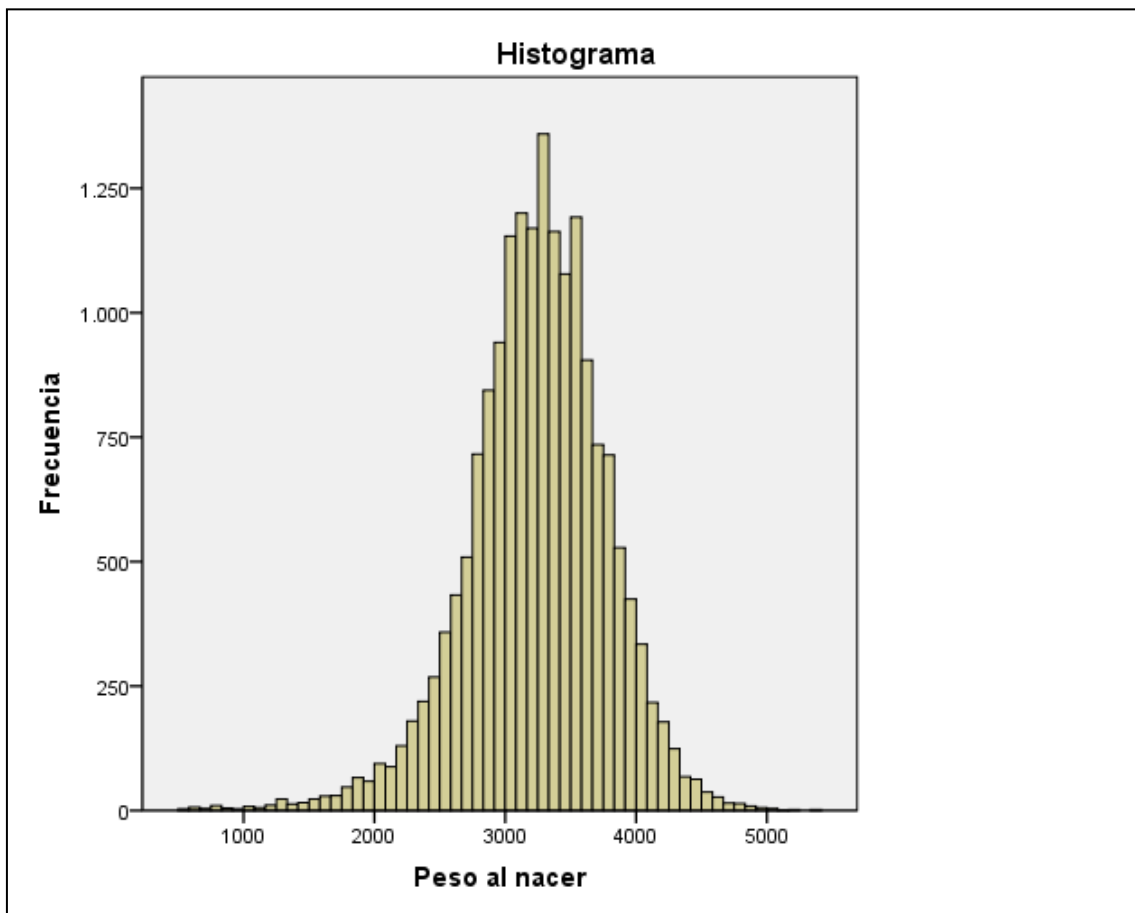


GRÁFICO 26.- PESO AL NACER EN EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

A pesar de que a primera vista puede parecer una distribución normal, la prueba de Kolmogorov-Smirnov demuestra que el peso al nacer no sigue una distribución normal ($p < 0,001$).

La mediana del peso al nacer en el conjunto de la población estudiada fue de 3.260 gramos con un rango intercuartílico de 640 gramos.

De igual forma, el histograma mostrado en el Gráfico 27 muestra la distribución del peso al nacer en el grupo de estudio (gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM).

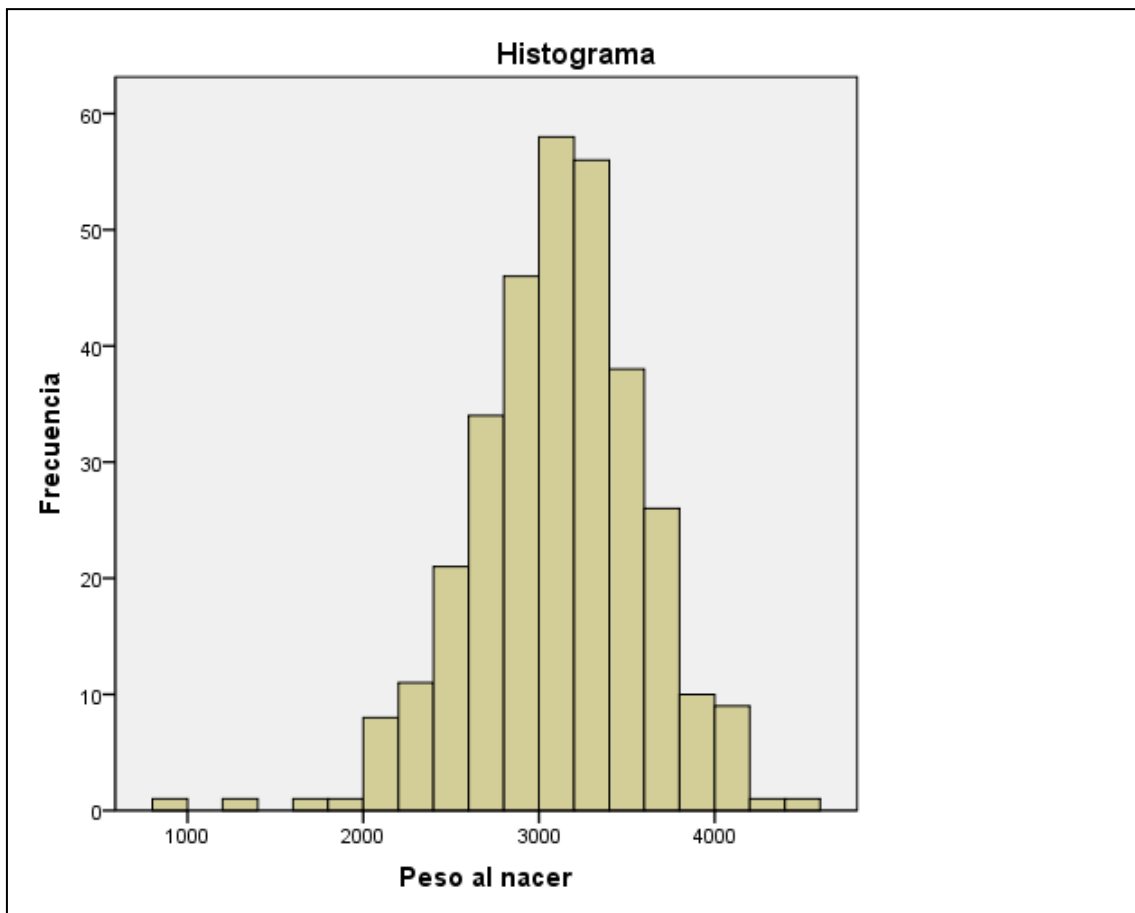


GRÁFICO 27.- PESO AL NACER EN EL GRUPO DE GESTANTES CON DÉFICIT DE PS TRATADAS CON HBPM

Como se puede apreciar gráficamente, no sigue una distribución normal, hecho comprobado además con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$).

La mediana del peso al nacer en el grupo de estudio se situó en 3130 gramos, con un rango intercuartílico de 600 gramos.

El Gráfico 28 muestra un histograma representando la distribución del peso al nacer en el grupo de gestantes sanas.

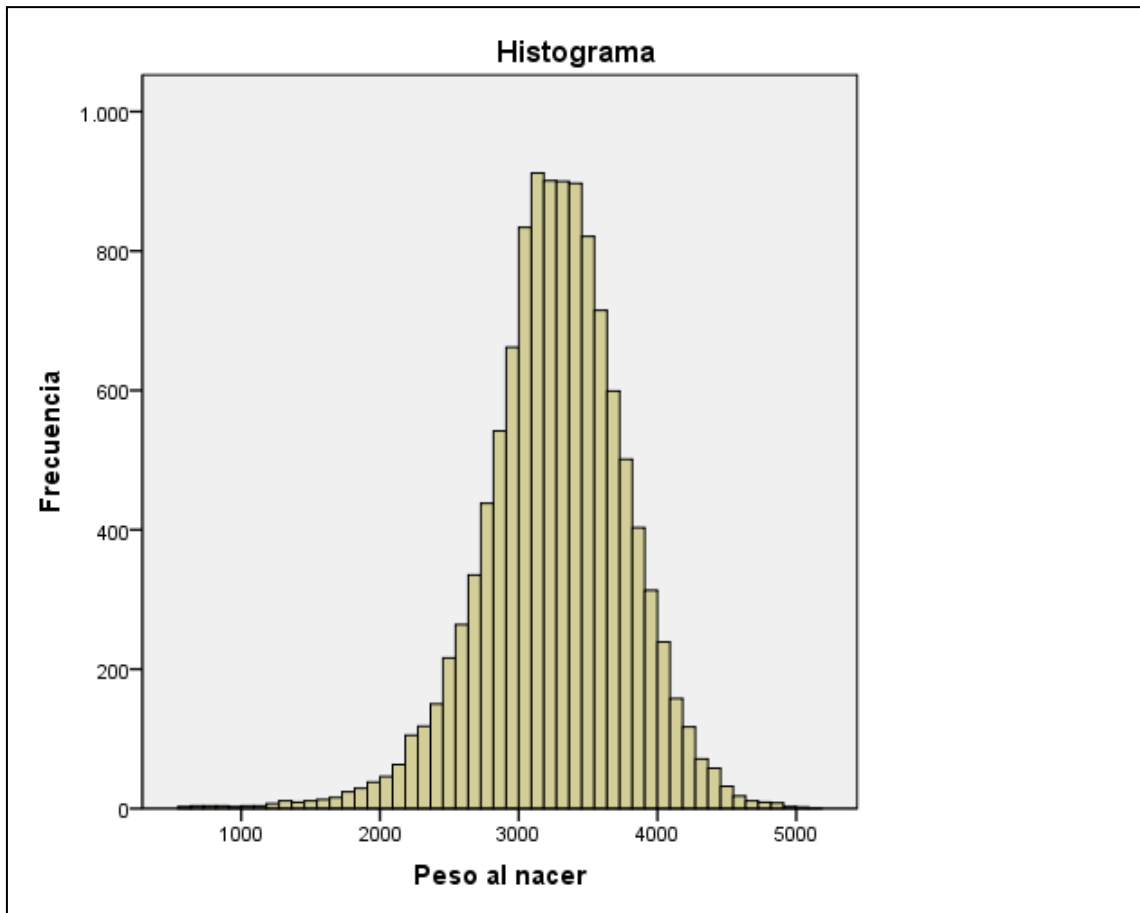


GRÁFICO 28.- PESO AL NACER EN EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

Aunque la distribución puede parecer normal la prueba de Kolmogorov-Smirnov puso de manifiesto que no es así ($p < 0,001$).

La mediana del peso al nacer en el grupo de gestantes sanas fue de 3.280 gramos con un rango intercuartílico de 620 gramos.

Por último, el Gráfico 29 muestra un histograma que representa la distribución del peso al nacer en la población de referencia (gestantes sin déficit de PS con o sin patología médica asociada).

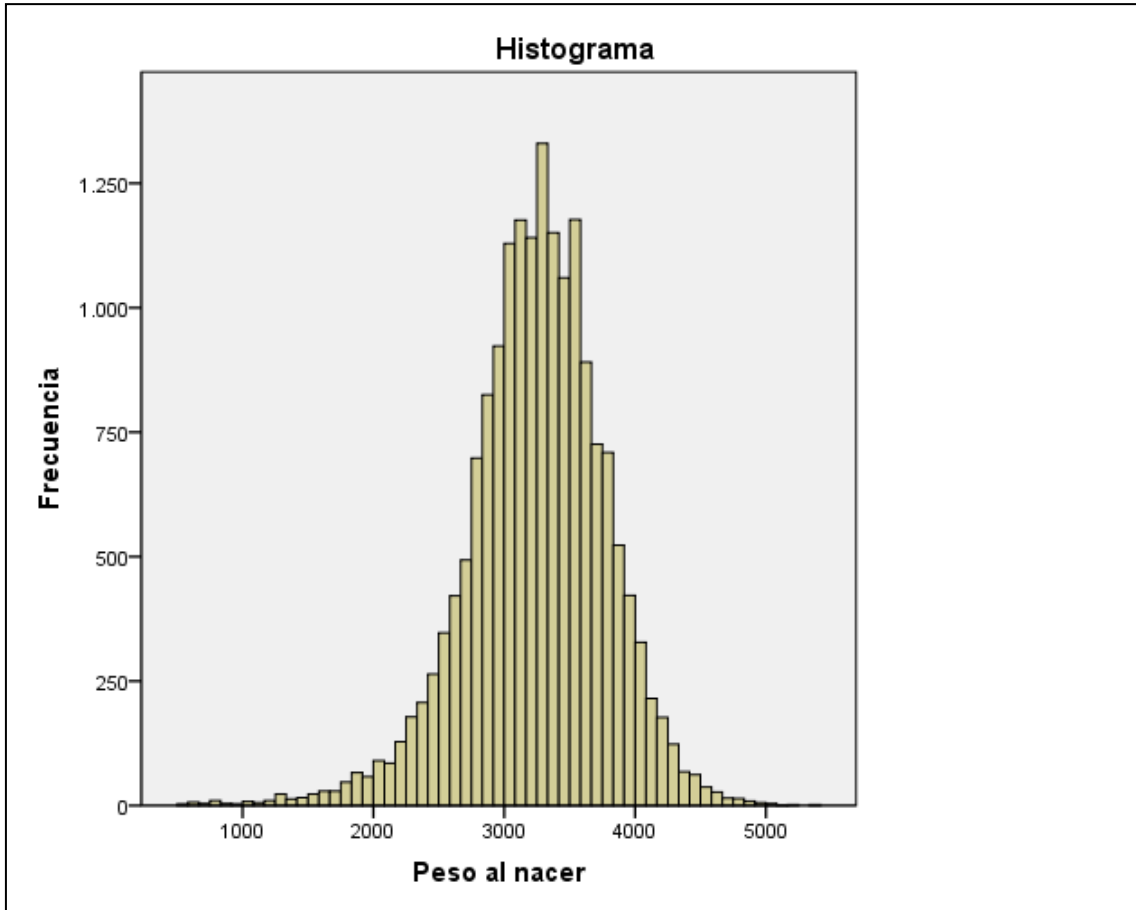


GRÁFICO 29.- PESO AL NACER EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA (GESTANTES SIN DÉFICIT DE PROTEÍNA S CON O SIN PATOLOGÍA MÉDICA ASOCIADA)

De nuevo nos encontramos con una distribución no normal ($p < 0,001$ al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov).

La mediana del peso al nacer en la población de referencia fue de 3.270 gramos con un rango intercuartílico de 640 gramos.

8.1.9.2 Peso al nacer clasificado según el percentil de peso al nacer por edad gestacional y sexo

La Tabla 14 muestra la distribución de los recién nacidos según su percentil de peso al nacer en los distintos grupos del estudio.

Grupo	PEG N (%)	AEG N (%)	GEG N (%)
Grupo de estudio	34 (10,4%)	253 (77,1%)	41 (12,5%)
Gestantes sanas	1283 (10,8%)	9615(80,9%)	986 (8,3%)
Población de referencia	2171 (11,9%)	14.395(78,9%)	1.678 (9,2%)

TABLA 14.- CLASIFICACIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS SEGÚN SU PERCENTIL CUSTOMIZADO DE PESO AL NACER EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.

(PEG = PEQUEÑO PARA SU EDAD GESTACIONAL; AEG = ADECUADO PARA SU EDAD GESTACIONAL; GEG = GRANDE PARA SU EDAD GESTACIONAL)

La misma información se muestra gráficamente en diagrama de barras incluido como Gráfico 30.

La distribución de frecuencias de cada categoría fue muy similar en los tres grupos estudiados. Sin embargo, el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM presentó una proporción de recién nacidos GEG superior a la población de gestantes sanas (12,5% vs 8,3%) siendo la proporción de recién nacidos pequeños para su edad gestacional muy similar en ambos grupos (10,4% vs 10,8%).

Más adelante, en el apartado dedicado al análisis inferencial, estudiamos si estas diferencias son o no significativas.

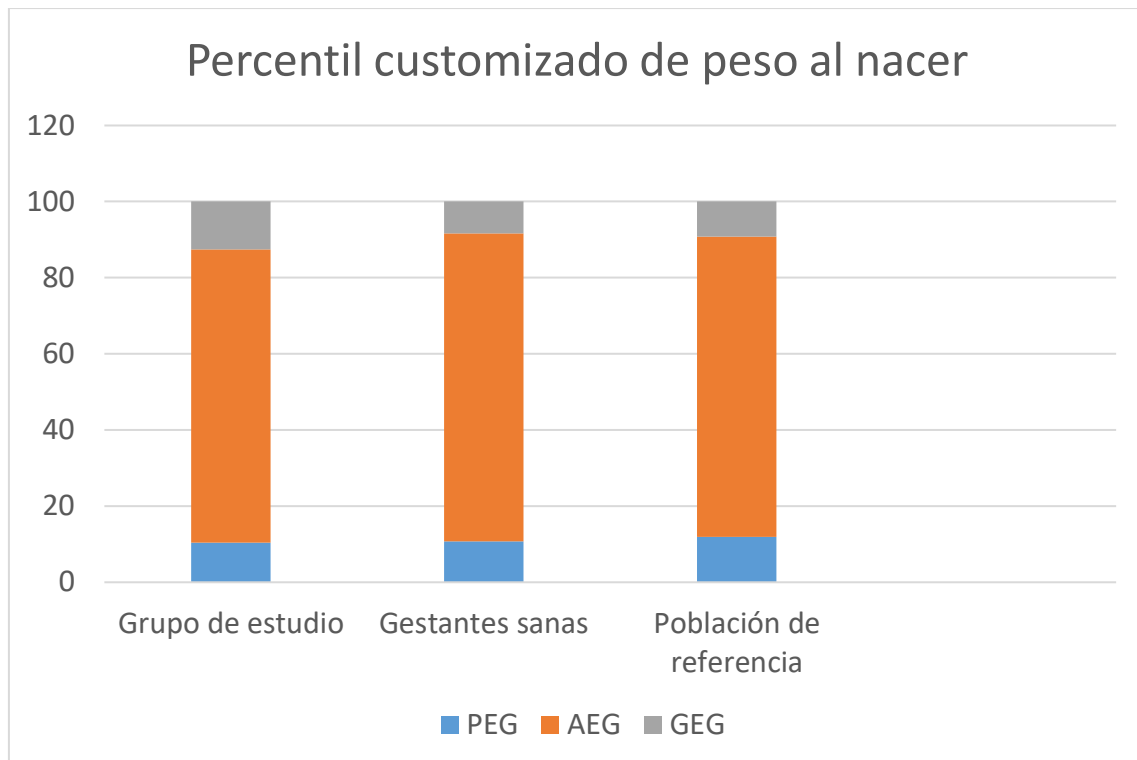


GRÁFICO 30.- PERCENTIL CUSTOMIZADO DE PESO AL NACER.

(PEG = PEQUEÑO PARA SU EDAD GESTACIONAL; AEG = ADECUADO PARA SU EDAD GESTACIONAL; GEG = GRANDE PARA SU EDAD GESTACIONAL).

8.1.10 Crecimiento intrauterino retardado

La proporción de recién nacidos CIR en el conjunto de la población estudiada fue del 4%.

En el grupo de estudio, la proporción de CIR fue del 2,7% (N=9) y en el grupo de gestantes sanas, la proporción de CIR fue del 4,1% (N=487).

Por último, en la población de referencia (gestantes sin déficit de PS con o sin patología médica asociada) fue también del 4,1% (N=735).

En el apartado dedicado al análisis inferencial estudiamos si estas diferencias son estadísticamente significativas o no.

8.1.11 Índice de Apgar a los 5 minutos menor o igual a 7

En la Tabla 15 se muestra la proporción de recién nacidos con índice de Apgar a los 5 minutos \leq 7 en cada uno de los grupos estudiados.

Como se puede apreciar, la proporción de recién nacidos con un puntaje bajo a los 5 minutos fue superior en el grupo de gestantes con déficit de proteína S comparada con la hallada en el grupo de gestantes sanas (3,1% vs 2,6%).

También fue superior la proporción de recién nacidos con Apgar a los 5 minutos \leq 7 en el grupo de estudio comparado con la población de referencia, aunque en este caso las diferencias halladas fueron menores (3,1% vs 2,9%).

Grupo	N (%)
Grupo de estudio	10 (3,1%)
Gestantes sanas	309 (2,6%)
Población de referencia	520 (2,9%)

TABLA 15.- RECIÉN NACIDOS CON ÍNDICE DE APGAR A LOS 5 MINUTOS \leq IGUAL A 7

En el apartado dedicado al análisis inferencial estudiamos si estas diferencias son estadísticamente significativas.

8.2 Análisis inferencial

8.2.1 Riesgo de preeclampsia en gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular

8.2.1.1 Análisis bivariante

En nuestro estudio, la incidencia de preeclampsia en el grupo de estudio (gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM) fue del 0,6% (N=2).

Por otra parte, la incidencia de preeclampsia en el grupo de gestantes sanas fue del 0,64% (N=76).

El riesgo de preeclampsia en el grupo de estudio comparado con el grupo de gestantes sanas fue de 0,94 con un intervalo de confianza para el 95% de 0,23 a 3,84.

La incidencia de preeclampsia en la población de referencia fue del 0,8% (N=145) y, por tanto, el riesgo relativo de preeclampsia en el grupo de estudio comparado con la población de referencia fue de 0,75 con un intervalo de confianza para el 95% de 0,18 a 3,05)

8.2.1.2 Análisis multivariante

Dado que sólo tuvimos dos casos de preeclampsia en el grupo de estudio, no consideramos pertinente realizar el análisis de regresión logística multivariante para calcular el riesgo de preeclampsia en gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM.

8.2.1.3 Resumen

El análisis bivariante nos muestra que el riesgo de preeclampsia no presentó diferencias significativas entre el grupo de estudio comparado con las gestantes sanas (RR=0,94; IC95%: 0,23 – 3,84) ni comparado con la población de referencia (RR=0,75; IC95%: 0,18 – 3,05). Sin embargo, la baja incidencia de preeclampsia en los tres grupos estudiados nos obliga a interpretar estos resultados con cautela).

8.2.2 Riesgo de hipertensión arterial gestacional en gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular

8.2.2.1 Análisis bivariante

En el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM la incidencia de hipertensión gestacional fue del 2,7% (N=9). Por otro lado, la incidencia de hipertensión gestacional en el grupo de gestantes sanas fue del 1,9% (N=228).

Por tanto, el riesgo relativo de padecer hipertensión gestacional en el grupo de estudio comparado con el grupo de gestantes sanas fue de 1,44, con un intervalo de confianza para el 95% de 0,76 a 2,81 (estadísticamente no significativo).

	HTA gestacional	No HTA gestacional	Total
Déficit de PS	9 (2,7%)	319 (97,3%)	328
Gestantes sanas	226 (1,9%)	11658 (98,1%)	12.112

TABLA 16.-INCIDENCIA DE HTA EN AMBAS COHORTES

8.2.2.2 Análisis multivariante

Con el fin de determinar si el déficit de PS tratado profilácticamente con HBPM constituye un factor de riesgo de hipertensión gestacional, llevamos a cabo un análisis de regresión logística multivariante en el que la variable dependiente o de salida era padecer o no hipertensión gestacional. Como variable independiente principal del modelo se incluyó el padecer o no déficit de PS. Como covariables independientes se incluyeron las siguientes variables:

- Edad materna
- IMC al inicio de la gestación
- Nuliparidad (no haber parido con anterioridad ni por vía vaginal ni por cesárea).
- Diabetes gestacional

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante por pasos. En el modelo final se eliminó la variable “diabetes gestacional” por falta de significación estadística.

En la Tabla 17 se muestra un resumen del modelo finalmente estimado.

	B	E.T.	Wald	Sig.	OR	I.C. 95% para OR	
						Inferior	Superior
Edad	0,053	0,027	3,915	0,048	1,055	1,001	1,112
IMC	0,130	0,022	34,949	0,000	1,139	1,091	1,189
Déficit Proteína S(1)	0,241	0,617	0,153	0,696	1,273	0,380	4,264
nulípara	0,800	0,308	6,731	0,009	2,226	1,216	4,073
Constante	-9,439	1,143	68,187	0,000	0,000		

TABLA 17.- RIESGO DE HIPERTENSIÓN GESTACIONAL: RESUMEN DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

Como se puede apreciar en la tabla anterior, las mujeres con déficit de proteína S tratadas con HBPM presentaron 1,27 veces más riesgo de desarrollar hipertensión gestacional. Sin

embargo, dado que el intervalo de confianza para el 95% fue de 0,38 a 4,26, este incremento del riesgo no puede ser considerado significativo desde el punto de vista estadístico.

8.2.3 Riesgo de nacer pequeño para su edad gestacional en mujeres gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM

8.2.3.1 Análisis bivariante

En la Tabla 18 se muestra una tabla de contingencia que nos permite calcular la incidencia de PEG tanto en el grupo de estudio (gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM) como en el grupo de gestantes sanas, así como el riesgo relativo de que una gestante con déficit de PS tratada con HBPM dé a luz un recién nacido PEG.

En esta tabla, los fetos PEG se comparan con los adecuados para su edad gestacional (AEG), es decir, se excluyen de los análisis aquellos recién nacidos cuyo peso al nacer es superior al percentil 90 (grandes para su edad gestacional).

	PEG	AEG	Total
Grupo de estudio	34	253	287
Gestantes sanas	1283	9615	10898
Total	1317	9868	11185

**TABLA 18.- TABLA DE CONTINGENCIA: GRUPO DE ESTUDIO VS GRUPO DE GESTANTES SANAS
PEG=PEQUEÑO PARA SU EDAD GESTACIONAL**

El riesgo de nacer PEG en el grupo de estudio (estimado como riesgo relativo) fue de 1,006 con un intervalo de confianza para el 95% de 0,73 a 1,38. Por tanto, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de nacer PEG comparando el grupo de estudio con el grupo de gestantes sanas.

8.2.3.2 Análisis multivariante

Con el fin de determinar el riesgo de nacer PEG asociado al déficit de proteína S en gestantes tratadas con heparina de bajo peso molecular, llevamos a cabo un análisis de regresión logística multivariante por pasos incluyendo numerosas variables de las que es conocida su relación con el peso al nacer y, particularmente, con el hecho de que el recién nacido nazca PEG.

En esta etapa del análisis, la variable dependiente o variable de salida fue el nacer PEG o no. La variable independiente principal incluida en el análisis fue el padecer déficit de PS (tratado con HBPM) o no. Como covariables independientes se incluyeron también en el análisis las siguientes variables:

- Presencia de infrapeso materno al inicio de la gestación
- Desarrollo de preeclampsia
- Edad materna
- Otras trombofilias
- Primiparidad
- Antecedente de abortos de repetición

En la Tabla 19 se muestra un resumen de los resultados obtenidos en el análisis de regresión logística multivariante.

	Valor p	OR	IC 95% (OR)	
			Mínimo	Máximo
Déficit de PS tratado con HBPM	0,130	1,36	0,91	2,02
Infrapeso materno	0,047	1,69	1,01	2,85
Preeclampsia	0,000	3,05	2,06	4,53
Edad materna	0,007	1,01	1	1,02
Otras trombofilias (también tratadas)	0,142	0,61	0,31	1,18
Primiparidad	0,000	0,66	0,58	0,74
Aborto de repetición	0,336	1,14	0,87	1,50

TABLA 19.- RIESGO DE NACER PEG EN EL CONJUNTO DE LA MUESTRA ESTUDIADA. (ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE)

OR = ODDS RATIO; IC 95% = INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL 95%; PS = PROTEÍNA S; HBPM = HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Como se puede apreciar, las mujeres con déficit de PS tratadas con HBPM presentaron 1,36 veces más riesgo de que su hijo naciera PEG, pero dado el intervalo de confianza para el 95 % obtenido (0,91 – 2,02) esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

8.2.4 Riesgo de crecimiento intrauterino retardado en gestantes con déficit de proteína S tratadas con heparina de bajo peso molecular

8.2.4.1 Análisis bivariante

En la Tabla 20 se muestra una tabla de contingencia que nos permite calcular el riesgo de que un recién nacido de una gestante con déficit de PS tratada con HBPM presente CIR comparándolo con la población gestante sana. Cabe destacar que, en este caso, sólo se incluyen los recién nacidos con CIR y los recién nacidos adecuado para su edad gestacional.

	CIR	AEG	Total
Grupo de estudio	9	253	262
Gestantes sanas	490	9615	10105
Total	499	9868	10367

TABLA 20.- TABLA DE CONTINGENCIA: GRUPO DE ESTUDIO VS GRUPO DE GESTANTES SANAS; CIR = CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO; AEG = ADECUADO PARA SU EDAD GESTACIONAL

Con los datos obtenidos a partir de dicha tabla comprobamos que las gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM presentaron menos riesgo de presentar CIR que las gestantes sanas, con riesgo relativo de 0,71. Es decir, las gestantes sanas presentaron 1,4 veces más riesgo de que su recién nacido cumpliera criterios de CIR que las gestantes del grupo de estudio. Sin embargo, una vez más, el intervalo de confianza para el 95% fue de 0,37 a 1,35. Por tanto, las diferencias halladas no resultaron estadísticamente significativas.

8.2.4.2 Análisis multivariante

Con el fin de determinar el riesgo de presentar crecimiento intrauterino retardado (CIR) en el grupo de gestantes con déficit de PS tratadas profilácticamente con HBPM, llevamos a cabo un análisis de regresión logística multivariante considerando como variable dependiente o variable de salida el hecho de que el recién nacido cumpliera criterios de CIR. Como covariable independiente principal se consideró el hecho de que la madre padeciera déficit de PS tratado con HBPM y como covariables secundarias se incluyeron las siguientes:

- Infrapeso materno al inicio de la gestación
- Desarrollo de preeclampsia
- Edad materna
- Presencia de otras trombofilias distintas del déficit de PS (también tratadas)
- Primiparidad
- Abortos de repetición

En la Tabla 21 se muestra un resumen de los resultados obtenidos tras la realización del análisis de regresión logística

	Valor p	OR	IC 95% (OR)	
			Mínimo	Máximo
Déficit de PS tratado con HBPM	0,632	0,843	0,42	1,70
Infrapeso materno	0,02	2,18	1,13	4,20
Preeclampsia	0,001	2,51	1,43	4,34
Edad materna	0,34	0,994	0,98	1
Otras trombofilias (también tratadas)	0,12	0,32	0,78	1,33
Primiparidad	0,000	1,50	1,26	1,78
Abortos de repetición	0,90	0,97	0,64	1,48

TABLA 21.- RIESGO DE CIR. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE.

OR = ODDS RATIO; IC 95% = INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL 95%; PS = PROTEÍNA S; HBPM = HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

De acuerdo con los valores obtenidos, habría que considerar que el riesgo de CIR en las gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM fue inferior al de la población de referencia de manera que esta última población (gestantes sin déficit de PS con o sin patología médica asociada) presentaron 1,19 veces más riesgo de dar a luz un recién nacido con criterios de CIR que las gestantes con déficit de PS tratadas con HBPM.

Sin embargo, esta OR (0,843) presentó un intervalo de confianza para el 95 % de 0,42 a 1,70. Por tanto, las diferencias halladas entre el grupo de estudio y la población de referencia no resultaron estadísticamente significativas.

8.2.5 Riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta

En el grupo de estudio sólo registramos un caso de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta mientras que en el grupo de gestantes sanas no se registró ningún caso. Dado que sólo se registró un caso de DPPNI en el grupo de estudio, desistimos de realizar una estimación del riesgo de desprendimiento por falta de casos.

8.2.6 Riesgo de que el parto finalice mediante la realización de una cesárea

8.2.6.1 Análisis bivariante

En la Tabla 22 se muestra una tabla de contingencia en la que se compara la vía del parto en el grupo de estudio frente al grupo de gestantes sanas.

	Cesárea	Parto vaginal	Total
Grupo de estudio	120	208	328
Gestantes sanas	2606	9278	11884
Total	2726	9486	12212

TABLA 22.- TABLA DE CONTINGENCIA COMPARANDO LA VÍA DEL PARTO EN EL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

La incidencia de cesáreas en el grupo de estudio fue del 36,6% (N=120) frente al 21,96% (N=2606) en el grupo de gestantes sanas.

De acuerdo con lo anterior, el riesgo relativo de que una gestante perteneciente al grupo de estudio finalizara el parto mediante cesárea fue de 1,66, con un intervalo de confianza para el 95% de 1,44 a 1,93, estadísticamente significativo.

A continuación, se muestra una tabla de contingencia comparando la vía del parto en el grupo de estudio frente a la población de referencia (Tabla 23).

	Cesárea	Parto vaginal	Total
Grupo de estudio	120	208	328
Población de referencia	4337	13578	17915
Total	4457	13786	18243

TABLA 23.- TABLA DE CONTINGENCIA COMPARANDO LA VÍA DEL PARTO EN EL GRUPO DE ESTUDIO Y EL GRUPO DE GESTANTES SANAS

De acuerdo con los datos mostrados en dicha tabla, la incidencia de cesáreas en el grupo de estudio fue del 36,6% frente al 24,2% hallado en la población de referencia. Las gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM presentaron 1,51 veces más riesgo de que el parto finalizara en cesárea que las gestantes pertenecientes a la población de referencia (sin déficit

de PS con o sin patología médica asociada), con un riesgo relativo de 1,51 y un intervalo de confianza de 1,31 a 1,76, estadísticamente significativo.

8.2.6.2 Análisis multivariante

Con el fin de determinar el riesgo de que el parto finalizara en cesárea, exclusivamente atribuible al déficit de PS tratado profilácticamente con HBPM, llevamos a cabo un análisis de regresión logística multivariante en el que la variable dependiente fue la vía del parto (cesárea vs parto vaginal). La variable independiente principal fue el padecer o no déficit de proteína S. Como covariables independientes se incluyeron en el estudio:

- Edad materna > 35 años
- Edad materna < 20 años
- Diabetes gestacional
- Diabetes pregestacional
- Peso del recién nacido > 4000 gramos
- Hipertensión arterial
- Nuliparidad
- Antecedente de cesárea anterior
- Parto pretérmino
- Parto postérmino

En la se muestra un resumen del modelo de regresión logística multivariante finalmente estimado.

	B	Wald	P	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Déficit Proteína S(1)	0,440	2,872	0,090	1,553	0,933	2,585
Edad materna > 35 años	0,747	45,190	0,000	2,110	1,697	2,623
Edad materna < 20 años	0,555	5,254	0,022	0,574	0,357	,923
Diabetes gestacional	0,244	2,140	0,144	1,276	0,921	1,768
Diabetes pregestacional	1,813	12,239	0,000	6,127	2,219	16,916
Peso RN > 4000 g	0,585	13,831	0,000	1,795	1,319	2,443
Hipertensión arterial	0,661	12,546	0,000	1,937	1,344	2,793
Nuliparidad	1,532	193,570	0,000	4,627	3,729	5,742
Antecedente cesárea anterior	1,682	144,614	0,000	5,376	4,087	7,071
Pretérmino	0,651	21,102	0,000	1,917	1,452	2,531
Postérmino	0,458	5,233	0,022	1,580	1,068	2,339
IMC	0,068	60,258	0,000	1,071	1,052	1,089
Constante	-2,922	166,790	0,000	0,054		

TABLA 24.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE: RIESGO DE QUE EL PARTO FINALICE MEDIANTE LA REALIZACIÓN DE UNA CESÁREA
OR=ODDS RATIO; RN= RECIÉN NACIDO; IMC= ÍNDICE DE MASA CORPORAL MATERNO AL INICIO DE LA GESTACIÓN

Como se puede apreciar, las gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM presentaron 1,55 veces más riesgo de que su parto finalizara mediante la realización de una cesárea (OR = 1,55; IC95% 0,93 – 2,58). Sin embargo, este hecho no resultó estadísticamente significativo ($p>0,05$).

8.2.7 Resumen del análisis inferencial

A modo de resumen, en la Tabla 25 se muestran los principales resultados obtenidos mediante el análisis inferencial.

Variable	Riesgo no ajustado*	Riesgo ajustado**
Preeclampsia	0,94 (0,23 – 3,84)	N.D.
Hipertensión gestacional	1,44 (0,76 – 2,81)	1,27 (0,38 – 4,26)
P.E.G.	1,00 (0,73 – 1,38)	1,36 (0,91– 2,02)
C.I.R.	0,71 (0,37 – 1,35)	0,84 (0,42 – 1,70)
D.P.P.N.I.	N.D.	N.D.
Cesárea	1,66 (1,44 – 1,93)	1,55 (0,93 – 2,58)

TABLA 25.- RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS INFERENCIAL

N.D. = NO DISPONIBLE; P.E.G. = PEQUEÑO PARA SU EDAD GESTACIONAL;

C.I.R. = CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO;

D.P.P.N.I. = DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA NORMALMENTE INSERTA

(* RIESGO RELATIVO = INCIDENCIA EN EXPUESTOS POR LA INCIDENCIA EN NO EXPUESTOS;

** ODDS RATIO OBTENIDA MEDIANTE ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE).

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

DISCUSIÓN

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

9. Discusión

La preeclampsia, el desprendimiento prematuro de placenta, y la restricción del crecimiento intrauterino son manifestaciones clínicas diferentes que tienen en común un mecanismo fisiopatológico subyacente caracterizado por una circulación útero-placentaria alterada o insuficiente. En ocasiones, estas complicaciones pueden presentarse de forma aislada o, en otros casos, pueden aparecer una como consecuencia de la otra y coexistir ambas durante el mismo embarazo.

Las situaciones anteriormente expuestas vienen a complicar aproximadamente entre el 10 y el 15% de los embarazos y son responsables de una alta tasa de morbilidad y mortalidad tanto fetal como materna.

Además, las pacientes con antecedente de preeclampsia, RCIU o DPPNI presentan un mayor riesgo de recurrencia en el siguiente embarazo (242), no sólo de la misma complicación sino también del resto de enfermedades mediadas por la placenta. Por ejemplo, una gestante con un embarazo previo complicado con preeclampsia tiene un mayor riesgo en el futuro embarazo de padecer preeclampsia, RCIU y/o DPPNI y aquellas embarazadas con antecedente de RCIU poseen un mayor riesgo también de DPPNI en futuros embarazos (243).

Dada su prevalencia y la gravedad de su repercusión, disponer de un tratamiento que nos permita reducir el riesgo de recurrencia en gestaciones futuras es un tema que nos viene preocupando desde hace años.

Sin embargo, todavía hoy en día no se comprende en su totalidad el origen del trastorno vascular que caracteriza estas enfermedades, ni el papel que tienen las trombofilias en su patogénesis y aunque parece que existen otros factores locales con repercusión en el tono vascular, así como factores genéticos que contribuyen en buena medida en su desarrollo, la falta de estos conocimientos nos dificulta un control y manejo adecuado a la hora de prevenir estas enfermedades.

9.1 Hipótesis y objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es demostrar que las gestantes con déficit de proteína S y en tratamiento con HBPM tienen resultados perinatales en futuras gestaciones equiparables, en términos de complicaciones mediadas por la placenta, a aquellos de pacientes sanas.

Nuestros resultados sugieren que las mujeres con déficit de proteína S tratadas con HBPM no tienen mayor riesgo que las pacientes sanas, de presentar un feto con RCIU, un feto PEG, así como de sufrir preeclampsia, HTA gestacional o finalizar en cesárea como vía de parto.

De lo que se deduce que, o bien las pacientes con déficit de proteína S no tienen un mayor riesgo de presentar estas complicaciones mediadas por la placenta en comparación con mujeres sanas y sin antecedentes previos o, si tal riesgo existe, podría ser prevenido con la profilaxis con HBPM.

Independientemente del rol que desempeñen las trombofilias en la patogénesis de estas enfermedades mediadas por la placenta, existe evidencia de que hay un mayor riesgo de

recurrencia en futuras gestaciones en pacientes con antecedentes de estas en embarazos previos:

-El riesgo de recurrencia de preeclampsia se sitúa en torno al 16%. Un meta-análisis publicado en 2015 arroja una tasa de recurrencia de preeclampsia aproximadamente del 16%,(244) aunque estudios previos aportan tasas aún mayores en función de la severidad del primer episodio, e inversamente proporcional a la edad gestacional del primer parto. Así, mujeres con un episodio previo de preeclampsia precoz severa pueden experimentar recurrencias en futuros embarazos entre un 25-60% de los casos (245) (135) y para las mujeres que experimentaron un primer episodio de preeclampsia tardía sin criterios de severidad, el riesgo de recurrencia es mucho menor, situándose en torno al 5%.

-El riesgo de recurrencia de RCIU es de un 23% aproximadamente en embarazos posteriores. En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó un total de 259.481 mujeres, de las cuales un 5% tuvieron un feto previo con RCIU, la tasa de recurrencia fue del 23% en embarazos posteriores frente al 3% en gestantes sin antecedentes personales de RCIU. (152)

Por lo que parece lógico aceptar que tales riesgos puedan ser prevenidos por la HBPM a juzgar por nuestros resultados. No obstante, para demostrar que tal beneficio es debido al tratamiento anticoagulante se requieren otro tipo de estudios.

Por otro lado, siguiendo con los resultados, no hemos podido realizar una estimación del riesgo de DPPNI en gestantes con déficit de PS en tratamiento con HBPM en comparación con gestantes sanas, dada la ausencia de casos en el grupo control y un único caso en el grupo de estudio.

-El Riesgo de recurrencia de DPPNI es del 6% y es mayor cuando el antecedente de DPPNI en la gestación previa ocurre a término y es de características severas, pudiendo alcanzar hasta el 11%. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 1.570.635 mujeres de las cuales 3496 tenían un antecedente de DPPNI, presentaron un riesgo de recurrencia del 5.8% frente al 0,06% de mujeres sin antecedentes (169). Aproximadamente entre un 5-15% de las gestantes con antecedente de DPPNI presentan un segundo episodio de DPPNI.

La tasa de cesárea como vía de parto es superior en el grupo de pacientes con déficit de PS y tratamiento con HBPM respecto al grupo control y de referencia, no obstante, al realizar el análisis multivariante de regresión logística, no resultó estadísticamente significativo. La finalización electiva del embarazo, mediante inducción de parto a las 38 semanas, en el grupo de estudio, ha podido influir en el mayor número de cesáreas realizadas en este grupo.

9.2 Metodología

Nuestro estudio es de tipo observacional de cohortes históricas. Aunque son estudios menos sensibles a los sesgos, que los estudios de casos y controles, cabe mencionar alguno de ellos como el sesgo de atricción.

El sesgo de atricción es uno de los principales en los estudios de cohortes, y hace referencia a la pérdida de pacientes. Estas pueden ser durante la fase de diseño del estudio debido a que no cumplen los requisitos de este y, por tanto, afectan a la validez externa, o, una vez iniciado

el seguimiento de los pacientes que conforman las distintas cohortes, lo cual podrían afectar a la validez interna.

La validez interna se refiere a la exactitud de los resultados aplicados a los individuos de la muestra y la validez externa, a que estos resultados sean aplicables con la misma exactitud a la población.

Para evitar pérdidas que afectasen a la validez interna del estudio, sólo hemos incluido a aquellas gestantes cuyo seguimiento de embarazo y parto se atendió en nuestro hospital, excluyendo desde un inicio a aquellas cuyo seguimiento no fue realizado íntegramente en nuestras consultas, no alcanzaron el término, o finalizaron su embarazo en otro centro.

Además, dado que los datos de este tipo de estudio son en la mayoría de las veces recogidos por terceras personas, es más sensible a sesgos. Para evitar este posible error, los datos han sido recogidos siempre por las mismas personas.

Otra posible limitación de este estudio podría ser que los pacientes con deficiencia de PS han sido seguidos en una unidad obstétrica de alto riesgo. Por lo tanto, estos pacientes fueron sometidos a un mayor número de controles y se deberían considerar las diferencias en el manejo entre el grupo de estudio y el grupo de control.

Para evitar factores de confusión hemos realizado finalmente un análisis multivariante que nos permite ajustar las variables independientes entre sí.

9.3 Limitaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio es la incapacidad para probar si la equiparación en el riesgo de recurrencia de CMP observada en el grupo de estudio respecto al control es debida al efecto de la HBPM, ya que para ello habría que diseñar un estudio con dos grupos idénticos: mujeres con déficit de PS en tratamiento con HBPM y mujeres con déficit de PS con placebo y compararlos a su vez con un tercer grupo de mujeres sanas sin tratamiento.

Como esta limitación ya era conocida antes de elaborar el estudio, ya que de acuerdo con la evidencia disponible no parece éticamente posible compararlo con un grupo con alto riesgo de recurrencia de CMP como son las mujeres con antecedente personal de CMP en gestaciones previas y déficit de PS sin tratamiento, no se planteó como objetivo del trabajo doctoral demostrar tal asociación.

El cribado inicial del déficit de proteína S recomendado por los expertos, consiste en evaluar inicialmente el antígeno de proteína S libre dada su alta capacidad para identificar la mayoría de los déficits hereditarios sin verse a penas alterado por otros factores y si es anormal, evaluar la actividad en un segundo tiempo.

Sin embargo, el método de detección empleado ha sido la determinación de la actividad de PS, ya que constituye la prueba más sensible para identificar los tres tipos de déficits de PS hereditaria (sensibilidad > 90%). De haber utilizado la determinación del antígeno de proteína S libre como prueba de cribado, podríamos haber infradiagnosticado el déficit tipo II asociado a una proteína S disfuncional.

Sin embargo, como se describe anteriormente su especificidad es del 40–70%, ya que, esta técnica evalúa de manera indirecta el déficit de la proteína S y, además técnicamente puede verse afectada por diversas variables que pueden infravalorar o sobrevalorar la actividad. Para evitar este posible error, el laboratorio ha tenido en cuenta las posibles variables biológicas como la presencia del factor V Leiden, o altas concentraciones del F VIII, F VII o protrombina, que pueden infraestimar la actividad de la proteína S o tratamientos inhibidores de la coagulación como rivaroxaban, o la presencia de anticoagulantes lúpicos, que pueden sobreestimar su actividad. Así como, las variables preanalíticas, cuidando las condiciones de almacenamiento, y el tiempo transcurrido hasta su centrifugación.

A pesar de que se recomienda la realización del screening al menos 8-12 semanas tras el parto, debido a que durante el embarazo los valores de proteína S pueden estar disminuidos de manera fisiológica y conducir a un diagnóstico erróneo, en nuestro estudio debido al momento en el que eran incluidas las pacientes (consulta del primer trimestre de gestación) esto no ha sido posible. Para evitar el sesgo que supone realizar el screening de trombofilia durante el embarazo, nuestro laboratorio, siguiendo las recomendaciones de la evidencia científica, ha elaborado su propio rango de referencia para la prueba utilizada, a partir de donantes normales en el I Trimestre de la gestación reclutadas de la población local, en vez de tomar los facilitados por los fabricantes.

9.4 Variables y Resultados del estudio

Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman la hipótesis planteada, es decir, que las mujeres con déficit de PS tratadas con HBPM, no presentan mayor tasa de complicaciones mediadas por la placenta que aquellas mujeres sanas sin trombofilia ni tratamiento anticoagulante.

Esta afirmación coincide con múltiples estudios en su mayoría de casos y controles, publicados inicialmente y basados en la fuerte asociación demostrada por muchos de ellos entre las trombofilias hereditarias y las complicaciones mediadas por la placenta (75)(229)(230)(162)(222)(223)(246)(247).

Pero los estudios de casos y controles pueden sobreestimar tal asociación, debido a la recopilación retrospectiva de los datos y el sesgo de participación diferencial cuando se informan los casos más graves.

Es por ello que más tarde empiezan a surgir diversos estudios prospectivos y revisiones sistemáticas que cuestionan la magnitud de tal asociación y comienzan a replantearse el papel de la HBPM en la prevención de las complicaciones mediadas por la placenta, con resultados heterogéneos y en ocasiones contradictorios (76)(77)(224)(164)(248)(143).

Un meta-análisis publicado por Rodger et al en 2014 realizado a partir de seis ensayos controlados y aleatorizados, encuentra una reducción significativa del riesgo de complicaciones mediadas por la placenta atribuido al tratamiento con HBPM en mujeres con antecedentes personales de CMP (RR 0.52 (95% CI, 0.32- 0.86; P=0 .01)) pero con un índice de heterogeneidad alto (I² =69%)(249).

Los últimos ensayos controlados y aleatorizados que evalúan la profilaxis de la HBPM para la prevención y el tratamiento de las complicaciones del embarazo mediadas por placenta tratan de aclarar con mayor evidencia el papel que desempeña la HBPM en estos procesos. Si bien,

en general, sus resultados son a favor de que la HBPM no permite reducir el riesgo de recurrencia de CMP en gestantes con trombofilia y alto riesgo de recurrencia,(250) (251) en ocasiones el tamaño muestral del estudio no resulta suficiente para que la potencia del estudio pueda detectar diferencias significativas que nos permitan obtener conclusiones definitivas. Además, se trata de ensayos abiertos sin brazo placebo, aunque la ausencia de éste sea una limitación común a este tipo de estudios.

Un ensayo randomizado realizado entre el año 2000 y 2012 a partir de pacientes recogidas de 36 centros repartidos en 5 países, comparó mujeres con trombofilia y alto riesgo de tromboembolismo o antecedente de complicaciones medidas por la placenta en dos grupos, uno con HBPM y otro sin HBPM. Los resultados reflejan una ausencia de beneficio en el tratamiento con HBPM, pero en gestantes con trombofilia y antecedente de preeclampsia no severa y feto PEG. Sin embargo, sugiere que la HBPM podría prevenir recurrencias en las complicaciones severas mediadas por la placenta: RCIU, preeclampsia severa y DPPNI (252).

En un reciente meta-análisis realizado por Rodger et al a partir de ocho ensayos aleatorios (TIPPS 2014,FRUIT 2012, HAPPY 2012, HABENOX 2011, NOH-PE 2011,NOH-AP 2010,ALIFE 2010, REY 2009), comparando el efecto del tratamiento con HBPM en mujeres con antecedentes personales de CMP versus placebo en un grupo control con similares antecedentes que el grupo de estudio, la heparina de bajo peso molecular no redujo la tasa de complicaciones recurrentes mediadas por placenta, salvo en el subgrupo de mujeres con antecedente de DPPNI (182).

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en dicho estudio, a pesar de que el riesgo de recurrencia de CMP debido a los antecedentes personales de las participantes era alto, la prevalencia global de trombofilias para ambos grupos fue del 42% (tratamiento con HBPM y no tratamiento). El déficit de proteína S supone un 11% del total de trombofilias encontradas para ambos grupos, en este estudio. Además, debe considerarse que existe una gran heterogeneidad tanto en los criterios de inclusión como en sus resultados, entre los distintos centros.

A continuación, discutimos por separado cada una de nuestras hipótesis:

9.4.1 Preeclampsia y déficit de Proteína S

En nuestro estudio la incidencia de Preeclampsia en pacientes con déficit de proteína S tratadas con HBPM es similar a la encontrada en pacientes sanas, un 0,6% e incluso algo menor a la incidencia encontrada en la población de referencia, un 0,8%. Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de preeclampsia y el tratamiento con HBPM en gestantes con déficit de proteína S. Aunque no podemos afirmar que la HBPM administrada en pacientes diagnosticadas de déficit de PS, reduzca el riesgo de preeclampsia, parece que las pacientes con déficit de proteína S y malos antecedentes obstétricos, en tratamiento con HBPM, no poseen mayor riesgo de preeclampsia que la población gestante sana.

Esta conclusión corrobora los resultados obtenidos en estudios previos,(142) (143), si bien cabe reseñar que se trata de estudios limitados por su pequeño tamaño muestral y por la ausencia de un grupo control.

En los últimos años se han desarrollado ensayos randomizados que intentan salvar estas limitaciones (232) (182) (250) y, a pesar de que nuestros resultados no coinciden con ellos, ya que estos no detectaron diferencias significativas en los resultados perinatales de mujeres con antecedente de preeclampsia al ser tratadas sólo con AAS versus AAS + HBPM, puede deberse a que en ellos no se tuvo en cuenta la condición de portador de trombofilia o, si se tuvo, esta no definió la población a estudio, o bien el antecedente de preeclampsia fue general sin especificar si se trata de preeclampsia severa y por tanto el riesgo de recurrencia de preeclampsia pudo ser menor del esperado.

Un ensayo multicéntrico publicado en 2012(FRUIT), que incluye un total de 139 mujeres con trombofilia hereditaria y antecedentes personal de trastornos hipertensivos y RCIU, ha demostrado una reducción del riesgo de recurrencia de enfermedad hipertensiva severa por debajo de las 34 semanas, en el grupo que recibió HBPM+ AAS. Este resultado corrobora los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Desde el punto de vista bioquímico y de la fisiopatología, un estudio randomizado nos muestra que no encuentra cambios en las concentraciones séricas de sFlt-1 y sEng -1 (factores antiangiogénicos que se encuentran elevados en aquellas pacientes que desarrollan preeclampsia) entre las mujeres tratadas con enoxaparina y AAs, en comparación con aquellas tratadas exclusivamente con AAs. También encontramos que la enoxaparina no pudo disminuir los niveles circulantes de ET-1 (un potente vasoconstrictor derivado del endotelio que se sabe que aumenta en la preeclampsia) entre aquellos que posteriormente desarrollaron preeclampsia (232).

9.4.2 Restricción del crecimiento intrauterino y déficit de Proteína S

En nuestro estudio la incidencia de RCIU en gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM resultó inferior a la encontrada en pacientes sanas, un 2,7% frente a un 4,1%. A pesar de que esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (OR = 0,84; IC95% = 1,70), estos datos nos animan a pensar que la administración de HBPM en pacientes diagnosticadas de déficit de PS, y con riesgo de recurrencia de alguna CMP, podría reducir el riesgo de recurrencia de la RCIU.

De acuerdo a nuestro resultado, según el cual parecería razonable atribuir a la HBPM el beneficio observado, y que coincide con estudios previos,(163) (164) dada la falta de beneficio demostrada actualmente en la literatura con estudios controlados aleatorizados se recomienda evitar el tratamiento anticoagulante en mujeres con RCIU ya que el tratamiento combinado de dosis bajas de aspirina y HBPM no parece ser más efectiva que la aspirina sola (232) o el tratamiento con HBPM no parece ser más efectivo que la ausencia de tratamiento (251).

Esto podría deberse a que en estos estudios se utilizaron estrictos criterios de inclusión y no se tuvo en cuenta a la hora de definir la población de estudio o incluso se excluyó, la condición de portadora de trombofilia. Además, se consideró el feto pequeño para edad gestacional ($p < 10$) como antecedente de riesgo de un futuro feto CIR y por tanto el riesgo de recurrencia de RCIU podía ser menor del esperado. Además, estos estudios tuvieron una fase de reclutamiento prolongada y no dispusieron de un grupo placebo.

Múltiples estudios también han demostrado una mayor prevalencia de trombofilias en gestantes con fetos CIR(159)(73) (160) (161) (162). Sin embargo, por el momento no se ha podido demostrar que esta asociación sea estadísticamente significativa (76) (253).

Estudios como la revisión sistemática llevada a cabo por Robert et al, en 2003, para determinar el riesgo de TEV y resultados perinatales adversos asociados a trombofilias en el embarazo, incluyendo 79 estudios (77), 5 de los cuales evaluaban el riesgo de RCIU asociado a trombofilia, mostraron una tendencia general de mayor riesgo de RCIU en mujeres embarazadas con trombofilia, aunque no estadísticamente significativa, exceptuando aquellas pacientes con anticuerpos anticardiolipina, con una *odds ratio* 6.91, (95% CI 2.7-17.68) (254)

Esta modesta asociación sugerida por múltiples publicaciones asociada a la alta tasa de recurrencia de RCIU en mujeres con trombofilia en tratamiento con HBPM+ AAS, sugiere que probablemente la RCIU no responde a la profilaxis anticoagulante (255).

Los datos conducen a pensar una vez más que quizá las trombofilias no sean el único agente causal responsable de la patogenia de la RCIU, sino que la placentación defectuosa parece tener un origen multicausal y las trombofilias pueden afectar indirectamente a la misma.

La aspirina en dosis bajas ha demostrado ser eficaz en la prevención de la RCIU cuándo esta es secundaria a la preeclampsia (256).

9.4.3 Desprendimiento prematuro de placenta y déficit de Proteína S

Son muchos los estudios que coinciden en la asociación entre el déficit de proteína S y el DPPNI. (75)(77)(178)(179)(180)(181) y el hecho de que algunos de ellos no lo hagan como el desarrollado por Zarko Alfirevik (76) puede deberse a que los estudios realizados resulten demasiado pequeños para valorar adecuadamente esta relación. Este estudio lleva a cabo una revisión sistemática para saber si el déficit de proteína S y otras trombofilias hereditarias, están asociadas el DPPNI, la muerte fetal, la RCIU y la preeclampsia. Se incluyeron 5 estudios controlados y de cohorte, con 84 pacientes el estudio más grande y se observó que en comparación con los controles, el desprendimiento de placenta se asoció con mayor frecuencia con mutación homocigótica y heterocigótica del factor V de Leiden, mutación heterocigótica del gen de protrombina G20210A, homocisteinemia, resistencia a la proteína C activada o anticuerpos anticardiolipina IgG.

En nuestro estudio la incidencia de DPPNI en pacientes con déficit de proteína S tratadas con HBPM es superior a la encontrada en pacientes gestantes sanas, un 0,3% respecto al 0% y el 0,2% encontrado en la población de referencia. Dada la ausencia de casos en el grupo de gestantes sanas, no ha sido posible evaluar ninguna asociación. Sin embargo, podemos decir que el riesgo de DPPNI en el grupo de estudio no es significativamente mayor que en la población de referencia (gestantes sin déficit de proteína S).

Un estudio realizado sobre un grupo de pacientes con DPPNI previo, procedentes de un único centro, en el contexto de un meta-análisis a partir de datos individuales de pacientes (182), los cuales presentaban una disminución del riesgo de complicaciones mediadas por la placenta

tras recibir tratamiento con HBPM, concluyó que las gestantes con desprendimiento placentario previo podrían beneficiarse de la heparina de bajo peso molecular anteparto.

El hecho de que los meta-análisis multicéntricos publicados hasta el momento no encuentren ningún beneficio en el tratamiento con HBPM en cuanto a la reducción de complicaciones como el DPPNI entre otras, puede deberse a que en estos estudios en ocasiones se valoren grupos muy heterogéneos en cuanto a criterios de inclusión o los resultados evaluados sean compuestos, se utilicen distintos tipos o dosis de HBPM, e incluso se asocien o no al tratamiento con HBPM de manera variable (182).

Se necesitan futuros ensayos aleatorizados multicéntricos capaces de detectar reducciones en el riesgo de CMP, no sólo en ciertos subgrupos, sino en toda la muestra analizada.

En este sentido la posibilidad de colaborar en estudios de carácter internacional entre distintos centros y la incorporación de estudios basados en datos individuales de los pacientes han permitido avanzar mucho en este campo.

En vistas de la evidencia disponible, son necesarias nuevas investigaciones complementarias para confirmar o no la eficacia de la HBPM en la prevención de complicaciones del embarazo mediadas por placenta en mujeres embarazadas con alto riesgo de complicaciones.

9.4.4 Finalización del parto por cesárea y déficit de proteína S

Los resultados confirman que las mujeres con déficit de proteína S tratadas con HBPM tampoco tienen mayor riesgo que las pacientes sanas de finalizar en cesárea como vía de parto.

No obstante, el mayor número de cesáreas observado en estas pacientes puede explicarse como consecuencia del incremento de partos inducidos en la semana 38 en el grupo de estudio. Aunque no hay una indicación estricta para finalizar el embarazo en una gestante sana con déficit de proteína S, el tratamiento con heparina condiciona la administración de la analgesia epidural, ya que deben transcurrir 12 horas desde la última dosis de HBPM hasta que se pueda colocar el catéter.

Además, el no consentimiento a un parto vaginal mediante inducción de parto y la demanda de una cesárea electiva en las pacientes con malos antecedentes obstétricos, es en algunos casos inevitable.

Nuestros resultados coinciden con otros estudios(230)(257).

El estudio desarrollado en 2012 por Hoffmann (230), el cual compara la incidencia de CMP entre un grupo de pacientes con malos antecedentes obstétricos y trombofilias, tratadas con HBPM, con un grupo de pacientes con los mismos antecedentes obstétricos, pero sin trombofilias ni tratamiento. En el grupo de estudio la prevalencia de déficit de proteína S fue del 12%. En ambos grupos la tasa de cesárea fue alta, 35 y 46% respectivamente, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas($P=0.37$). De la misma manera esta mayor tasa de cesáreas puede deberse a una mayor demanda de cesárea electiva por parte de la paciente, condicionada por malos antecedentes obstétricos.

Además, un estudio publicado en el 2019 por Skeith et al, que analiza el riesgo de cesárea tras una inducción de parto en pacientes con y sin tratamiento de HBPM por complicaciones

mediadas por la placenta en embarazos previos versus inicio espontáneo de parto, no encuentra un mayor riesgo de finalización en cesárea tras la inducción en comparación con el inicio espontáneo del parto, por lo que afirma que las pacientes de alto riesgo con antecedente personal de CMP podrían beneficiarse de la inducción del parto como vía para finalizar su embarazo(258).

Otros estudios como el estudio FRUIT o el TIPPS, tampoco encuentran una diferencia significativa en la tasa de cesárea asociada al tratamiento con HBPM en mujeres con trombofilia, sin embargo, la interpretación de estos resultados difiere de la nuestra dada la metodología del estudio.

El estudio FRUIT evalúa el beneficio del tratamiento con HBPM asociado a AAS versus sólo con AAS en relación con una disminución en la recurrencia de trastornos hipertensivos severos en pacientes con antecedente personal de trastornos hipertensivos severos o RCIU y trombofilias. En ambos grupos la tasa de cesárea fue similar, por lo que, aunque no parece lógico atribuir a la HBPM dicho beneficio, ya que en ambos grupos está presente la condición de trombofilia(226), la prevalencia total de déficit de proteína S en el estudio fué del 17%.

El estudio TIPPS evalúa si el tratamiento con HBPM reduce la incidencia de TEV y complicaciones mediadas por la placenta en pacientes con trombofilias y alto riesgo de CMP. De la misma manera, en este caso, en ambos grupos (con o sin HBPM) estaba presente la trombofilia. La prevalencia de déficit de proteína S en ambos grupos, está en torno al 8-9%(252).

Lo mismo ocurre en otros estudios(231)(251).

Dado que el parto por cesárea es un factor de riesgo para el TEV y el 80 por ciento de las embolias pulmonares acontecen tras una cesárea, se sugiere el uso de anticoagulación con dosis profilácticas postparto en aquellas pacientes con déficit de proteína S que finalizan con una cesárea como vía de parto(84).

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

CONCLUSIONES

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

10. Conclusiones

Los resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM son similares a los hallados en la población de referencia. En concreto, podemos afirmar que:

- 1.- Las pacientes con déficit de proteína S tratadas con HBPM presentan un riesgo de preeclampsia similar al encontrado en la población sana, aunque debido a la baja incidencia de preeclampsia en nuestro medio se requieren estudios con un tamaño muestral mayor para confirmar este hallazgo.
- 2.- No existen diferencias en el riesgo de padecer hipertensión arterial gestacional entre las gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM y la población de referencia.
- 3.- Las gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM presentan un riesgo de dar a luz un recién nacido PEG similar al hallado en la población de referencia.
- 4.- El riesgo de que una gestante con déficit de proteína S tratada con HBPM dé a luz un recién nacido con CIR es similar al hallado en la población de referencia.
- 5.- No existen diferencias en el riesgo de que el parto finalice mediante la realización de cesárea entre las gestantes con déficit de proteína S tratadas con HBPM y la población de referencia.

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

BIBLIOGRAFÍA

Resultados perinatales en gestantes con déficit de proteína S Coagulativa tratadas con Heparina de bajo peso molecular.

12. Bibliografía

1. Panchi-González FC, Anestesiólogo M, Roja Mexicana CC. Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación. *Rev Mex Anestesiol.* 2011;34(1):155–7.
2. Rafael, Guerra Alfonso T, Dita Salabert L, Fernández Águila J, Cabrera Zamora M. Teoría celular de la coagulación. *MediSur.* 2003;9(2):146–55.
3. López Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Española Cardiol Supl.* 2013 Jan 1;13(Supl.B):2–7.
4. Iván Flores-Rivera O, Karina Ramírez-Morales D, Martín Meza-Márquez J, Arturo Nava-López J. *Revista Mexicana de Anestesiología Fisiología de la coagulación.* Vol. 37. 2014.
5. Duarte M. Coagulación: sistema biológico complejo. *Rev Colomb Filos la Ciencia.* 2007;VIII(16–17):83–96.
6. Raúl Izaguirre Ávila*. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Arch Cardiol México.* 2005;75(3).
7. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):275–85.
8. Carlos Martínez-Murillo. Mecanismos de activación de la coagulación. *Rev Med Inst Mex Seguro.* 2006;44(2):51–8.
9. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute RL. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *REV MED UNIV NAVARRA.* 2009;53(1):19–23.
10. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood.* 1995;86(5):1794–801.
11. Bayona H, Martínez C, Gómez A. Un enfoque práctico para el neurólogo Normal clotting A practical approach to the neurologist Revisión. *Acta Neurol.* 2010;26(2):16–24.
12. Alina, Almagro Vázquez D. Estado actual mecanismo de la coagulación sanguínea. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2001;17(2):77–89.
13. Osorio JH, Quenán YE, Borja Gómez W. Evolution and changes in the blood coagulation system: A reflection. *Rev Univ y salud.* 2013;15(2):225–37.
14. Baute G, Alfonso G, Salabert D, Águila F. Cell-based coagulation theory: from the waterfall sequence to cell membranes. *MediSur.* 2011;9(2).
15. Lawrence LK Leung M. Overview of hemostasis - UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 24]. Available from: [https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/overview-of-hemostasis?search=overview hemostasia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/overview-of-hemostasis?search=overview%20hemostasia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. Zehnder JL. Clinical use of coagulation tests [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Mar 9]. Available from: [https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/clinical-use-of-coagulation-tests/print?search=estudio de la hemostasia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/clinical-use-of-coagulation-tests/print?search=estudio%20de%20la%20hemostasia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

17. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med*. 1988 Oct 27;319(17):1127–34.
18. Kuvin SF, Brecher G. Differential Neutrophil Counts in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1962 Apr 26;266(17):877–8.
19. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):32–43.
20. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Jun;16(2):153–68.
21. Walker M, Garner P, Keely E, Rock G. Changes in activated protein c resistance during pregnancy. *Acta Diabetol Lat*. 1997;176(1 PART II):162–9.
22. 1. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* [Internet]. 1998 Jun [cited 2019 Jan 22];79(6):1166–70. Available from: [http://www. P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1998 Jun;79\(6\):1166–70.](http://www.p.brennand.j.conkie.ja.mccall.f.greer.i.a.walker.i.d.activated.protein.c.sensitivity.protein.c.protein.s.and.coagulation.in.normal.pregnancy.thromb.haemost.1998.jun.79.6.1166-70)
23. Margeti S. Laboratory Investigation of Thrombophilia. *J Med Biochem*. 2014;33(1):28–46.
24. Ballard RB, Marques MB. Pathology Consultation on the Laboratory Evaluation of Thrombophilia. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr 1;137(4):553–60.
25. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004 Jan;40(12):580–94.
26. Kupferminc MJ, Yair D, Bornstein NM, Lessing JB, Eldor A. Transient Focal Neurological Deficits During Pregnancy in Carriers of Inherited Thrombophilia. *stroke*. 2000;31:892–5.
27. Kenneth A Bauer MdgYL. Overview of the causes of venous thrombosis - UpToDate [Internet]. 2019. [cited 2019 Mar 25]. Available from: [https://www-uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=deep thrombosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=deep%20thrombosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
28. Viel KR, Machiah DK, Warren DM, Khachidze M, Buil A, Fernstrom K, et al. A sequence variation scan of the coagulation factor VIII (FVIII) structural gene and associations with plasma FVIII activity levels. *Blood*. 2007;109(9):3713–24.
29. Emmerich J, De Stefano V, Cattaneo M, Reny J-L, Rosendaal F, Margaglione M, et al. Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210A on the Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2018 Dec 14;86(09):809–16.
30. Rosendaal F, Koster T, Vandenbroucke J, Reitsma P. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) [see comments]. *Blood*. 1995;85(6).
31. Thom E, Miller C, O’Sullivan MJ, Wendel G, Dizon-Townson D, Miodovnik M, et al. The

- Relationship of the Factor V Leiden Mutation and Pregnancy Outcomes for Mother and Fetus. *Obstet Gynecol.* 2010;106(3):517–24.
32. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic Distribution of the 20210 G to A Prothrombin Variant. *Thromb Haemost.* 1998 Dec 7;79(04):706–8.
 33. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased Risk for Venous Thrombosis in Carriers of the Prothrombin G→A²⁰²¹⁰ Gene Variant. *Ann Intern Med.* 1998 Jul 15;129(2):89.
 34. Emmerich J, De Stefano V, Cattaneo M, Reny J-L, Rosendaal F, Margaglione M, et al. Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210A on the Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2018;86(09):809–16.
 35. Dentali F, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno MND, Ambrosino P, Di Minno G. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015;135(5):923–32.
 36. Protein C deficiency - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: https://www.uptodate-com.ar-bvhum.s.a17.csinet.es/contents/protein-c-deficiency?search=PROTEIN C DEFICIENCY&source=search_result&selectedTitle=1~141&usage_type=default&display_rank=1
 37. Yaneth Zamora-González L, Olga D, Agramonte-Llanes M, Loreta Rodríguez-Pérez L. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico Deficiency of proteins C and S: trombotic risk markers. Vol. 29, *Inmunología y Hemoterapia.* 2013.
 38. Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: A diagnostic nightmare. *Am J Hematol.* 2011;86(5):418–21.
 39. Masahiro Takeyama, 1 Keiji Nogami 1, Evgueni L. Saenko, 2 Tetsuhiro Soeda 1, Katsumi Nishiya, 1 Kenichi Ogiwara 1, Shima1 AY and M. Protein S inhibits interactions with factor IXaProtein S down-regulates factor Xase activity independent of activated protein C: specific binding of factor VIII(a). *Br J Haematol.* 2008;(143):409–420.
 40. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med.* 2005;257(3):209–23.
 41. Delsys L, Perdomo A. Trombofilia Primaria: Características de una enfermedad poligénica. Vol. 1, *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc.* 2000.
 42. Dahlbäck B. C4b-binding protein: A forgotten factor in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):355–61.
 43. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SIAM, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: Influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol.* 2001 Jun 1;113(3):636–41.
 44. Fair DS, Revak DJ. Quantitation of human protein S in the plasma of normal and warfarin-treated individuals by radioimmunoassay. *Thromb Res.* 1984 Dec 15;36(6):527–35.
 45. Schwarz HP, Muntean W, Watzke H, Richter B, Griffin JH. Low Total Protein S Antigen but High Protein S Activity due to Decreased C4b-Binding Protein in Neonates. Vol. 71, *Blood.* 1988.

46. P.K. MacCallum, J.A. Cooper JM. Associations of protein C and protein S with serum lipid concentrations. *Br J Haematol.* 1998;102:609–15.
47. Middeldorp S, Meijers JC, Van Den Ende AE, Van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effectss on coagulation of levonorgestrel-and desogestrel-containingg low dose oral contraceptives:: a cross-over study Submittedd for publication.
48. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(11):1349–66.
49. Mulder R, Veeger NJGM, van der Meer J, Mulder AB, ten Kate MK, Lijfering WM. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood.* 2008;113(6):1225–30.
50. García de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007 Sep;98(3):543–56.
51. Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: A clinical perspective. *Haemophilia.* 2008;14(6):1222–8.
52. Smock KJ, Plumhoff EA, Meijer P, Hsu P, Zantek ND, Heikal NM, et al. Protein S testing in patients with protein S deficiency, factor V Leiden, and rivaroxaban by North American specialized coagulation laboratories. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):50–7.
53. Kenneth A Bauer M. Protein S deficiency - UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 26]. Available from: [https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/protein-s-deficiency?search=protein s deficiency§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H11881590&source=machine Learning&selectedTitle=1~121&display_rank=1#H11881590](https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/protein-s-deficiency?search=protein%20deficiency§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H11881590&source=machine%20Learning&selectedTitle=1~121&display_rank=1#H11881590)
54. Nicolaides A, Hull RD FJ (2013). Trombofilia. Aplicación clínica *Thromb Hemost.* journals.sagepub.com. 2013;19:177–187.
55. Mahmoodi Bk, Brouwer J-LP TM. A prospective cohort study on the absolute risks of 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 Jun 7;8(6):1193–200.
56. Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, Hofhuis W, Hue V, Martinot A, et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):202–5.
57. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MCH, Doggen CJM, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood.* 2013 Oct 31;122(18):3210–9.
58. Adachi T. Protein S and Congenital Protein S Deficiency: The Most Frequent Congenital Thrombophilia in Japanese. *Curr Drug Targets.* 2005 Aug 1;6(5):585–92.
59. Rosendaal FR, Makris M WI. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):459–64.
60. van Vlijmen EFW. Oral Contraceptives and the Absolute Risk of Venous Thromboembolism in Women With Single or Multiple Thrombophilic Defects. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):282.

61. Engesser L, Broekmans AW, Briët E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med.* 1987 May;106(5):677–82.
62. Hooda A, Khandelwal PD, Saxena P. Protein S deficiency: Recurrent ischemic stroke in young. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009 Jul;12(3):183–4.
63. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 1998 Aug;98(2):124–7.
64. Ken-Dror G, Cooper JA, Humphries SE, Drenos F, Ireland HA. Free protein s level as a risk factor for coronary heart disease and stroke in a prospective cohort study of healthy United Kingdom Men. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8).
65. Sallah S, Abdallah JM, Gagnon GA. Recurrent Warfarin-Induced Skin Necrosis in Kindreds with Protein S Deficiency. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;28(1):25–30.
66. Johansson A, Hillarp A, Säll T, Zöller B, Dahlbäck B, Halldén C. Large deletions of the PROS1 gene in a large fraction of mutation-negative patients with protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2005 Dec 14;94(11):951–7.
67. Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Bank I, Prins MH, Buller HR, Coppens M, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood.* 2009;113(21):5314–22.
68. Johnson N V., Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol.* 2012;87(SUPPL. 1):108–12.
69. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb 1;141(2):e691S-e736S.
70. Le H, Murad MH, Dunn AS, Lim W, Akl EA, Dentali F, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. *Chest.* 2012;141(2):e195S-e226S.
71. Whitlatch N, Ortel T. Thrombophilias: When Should We Test and How Does It Help? *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 Feb 26;29(1):025–39.
72. Basaran A, Deren Ö, Buyukasik Y, Basaran M. Free Protein S Reference Ranges in Gravidas Without Hereditary and Acquired Thrombophilia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015 Jun 17;31(2):286–91.
73. Paidas MJ, Ku D-HW, Lee M-J, Manish S. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost.* 2005 Mar 1;3(3):497–501.
74. Wendel G. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):730–40.
75. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):9–13.
76. Al Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome ? A systematic review. 2002;101.

77. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006 Jan 1;132(2):171–96.
78. Andrea Gerhardt , M.D., Rudiger Eberhard Scharf , M.D., Matthias Wilhem Beckmann MD. Prothrombin and Factor V Mutations in Women with a History of Thrombosis during Pregnancy and the Puerperium Haemostasis. *Artic New Engl J Med*. 2000;
79. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM MI. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–38.
80. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. www.bloodjournal.org. 2002 Aug 1;100(3).
81. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. 2009;
82. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Pier M. Inherited Thrombophilia and First Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. *Thromb Haemost*. 2002 Dec 11;87(05):791–5.
83. Greer IA. The Challenge of Thrombophilia in Maternal–Fetal Medicine. *N Engl J Med*. 2000 Feb 10;342(6):424–5.
84. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016 Nov 10;128(19):2343–9.
85. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study Executive summary Screening for thrombophilia in high-risk situa. Vol. 10, HTA Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme Health Technology Assessment. 2006.
86. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-czajkowska E. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med*. 2017;
87. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes : a case – control study in an Australian population. 2012;91:250–5.
88. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications ? A prospective cohort study. 2014;469–78.
89. Populations RG, Bozikova A, Gabrikova D, Pitonak J, Bernasovska J. Ethnic Differences in the Association of Thrombophilic Polymorphisms with Obstetric Complications. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(2):98–102.
90. Paolo Simioni, Daniela Tormene PP. Pregnancy-related Recurrent Events in Thrombophilic Women with Previous Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* . 2001;(86):929.
91. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1439–44.
92. van der Meer FJM, Doggen CJM, Bezemer ID, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR. The Value

- of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610.
93. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1311–5.
 94. Shannon M. Bates, MDCM; Ian A. Greer M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;2(141):6915–7365.
 95. Purizaca M. La placenta y la barrera placentaria. *Rev Peru Ginecol Y Obstet*. 2008;54(4):270–8.
 96. Burton G., Jauniaux E. Maternal vascularisation of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment? *Gynécologie Obs Fertil*. 2001 Jul 1;29(7–8):503–8.
 97. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps J, Foidart J. Placenta humana. *EMC - Ginecol – Obstet*. 2006;42(2):1–23.
 98. Gratacós E, Abarzúa Camus F. *Medicina fetal*. Editorial Médica Panamericana; 2007.
 99. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc MJ. Pathologic Features of the Placenta in Women With Severe Pregnancy Complications and Thrombophilia. 2001;98(6):1041–4.
 100. Henry Roqué, Michael J. Paidas EFF. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 2004;91(2):290–5.
 101. Joanne M. Said, John R. Higgins, Eric K. Moses, Susan P. Walker. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan;115(1):5–13.
 102. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood*. 2004;103:4003–9.
 103. Recurrent Pregnancy Loss Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *ESHRE Early Pregnancy Guid Dev Gr*. 2017;(November).
 104. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: Time for a change. *Obstet Gynecol*. 2011;118(6):1402–8.
 105. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet*. 1990;336(8716):673–5.
 106. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Jan;99(1):63.
 107. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014 May 1;29(5):931–7.
 108. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103–11.
 109. Gasol FF, Alonso PJ. Sociedad Española de Fertilidad. Estudio y tratamiento de la

pérdidas gestacionales recurrentes.

110. 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.
111. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: Causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015;91(1073):151–62.
112. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000 Jan 1;73(1):1–14.
113. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Hou Lee Y, Chan Y-W, Grimaldi G, et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells*. 2016 Feb;34(2):346–56.
114. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. Vol. 9. 2003. p. 163±174.
115. Samarkos M, Mylona E, Kapsimali V. The role of complement in the antiphospholipid syndrome: A novel mechanism for pregnancy morbidity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):66–9.
116. D'Ambrosio A, Pontecorvo, Simona; Colasanti, Tania; Zamboni, Silvia; Francia, Ada; Margutti P. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force 3 Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2002;14(12):1097–110.
117. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of Human Placental Syncytiotrophoblastic Mitochondria to Oxygen-Mediated Damage in Relation to Gestational Age¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May 1;83(5):1697–705.
118. Laude I, Rongières-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V, Hugel B, et al. Circulating Procoagulant Microparticles in Women with Unexplained Pregnancy Loss: a New Insight. *Thromb Haemost*. 2001 Dec 8;85(01):18–21.
119. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901–8.
120. Paraskevaidis E, Makrigiannakis A, Kalantaridou SN, Stefos T, Sotiriadis A. Fibrinolytic Defects and Recurrent Miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2010;109(5):1146–55.
121. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, et al. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res*. 2006 Jan;117(6):681–4.
122. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, et al. Obstetric Complications in Patients with Hereditary Thrombophilia Identified Using the LCx Microparticle Enzyme Immunoassay. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jan 1;127(1):68–75.
123. Preston FE, Rosendaal FR, Walker D, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;(348):913–6.
124. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, et al. Stillbirths: The way forward in high-income countries. *Lancet*. 2011;377(9778):1703–17.
125. Wang H, Bhutta ZA, Coates MM, Coggeshall M, Dandona L, Diallo K, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

- Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1725–74.
126. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J of Haematology*. 2007;140:236–40.
 127. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D’Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jan;20(1):266–70.
 128. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 12;3(1):e000131.
 129. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep 1;170(1):1–7.
 130. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *ELSEVIER Semin Perinatol*. 2009;130–7.
 131. Myatt L. Role of Placenta in Preeclampsia. *Endocrine*. 2002;19(1):103–12.
 132. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011 Jan;31(1):33–46.
 133. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565.
 134. Committee on Obstetric Practice Society for Maternal–Fetal Medicine. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *ACOG Comm Opin*. 2018;132(743):44–52.
 135. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia : effects of gestational age at delivery of the first pregnancy , body mass index , paternity , and interval between births. 2008;(July):1–7.
 136. Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-zeno JA. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. 1992;173(4):1097–105.
 137. Ghidini A, Pezzullo JC. Placental Vascular Lesions and Likelihood Diagnosis of Preeclampsia. 7844(97):542–5.
 138. Huijgens PC, Dekker GA, Doelitzsch PM, von Blomberg BME, van Geijn HP, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;173(4):1042–8.
 139. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):182–92.
 140. Ebina Y, Ieko M, Naito S, Kobashi G, Deguchi M, Minakami H, et al. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):65–9.
 141. Nicolaides K, Demers S, Hyett J. Systematic Reviews The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction : systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2017;(February).

142. Riyazi N, Leeda M, Vries JIP De, Huijgens PC, Van HP, Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction : a preliminary study. 1998;80:49–54.
143. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Bar-am A, Eldor A, et al. Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Obstetric Complications in Women with Thrombophilias. 2001;1955(October 2017).
144. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of Preeclampsia and Restores the Physiological Vascular Changes in Angiotensin-Converting Enzyme DD Women. 2015;
145. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819–26.
146. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2).
147. SEGO. Defectos de crecimiento fetal. *Doc Consenso la Segó.* 2014;
148. Liu J, Wang X-F, Wang Y, Wang H-W, Liu Y. The Incidence Rate, High-Risk Factors, and Short- and Long-Term Adverse Outcomes of Fetal Growth Restriction. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e210.
149. Hypertension G. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Fetal growth restriction. 2019;133(1):1–25.
150. Roig LG. Defectos del Crecimiento fetal. *Documentos de consenso SEGO.* 2014.
151. Figueras F, Meler E, Eixarch E, Francis A, Coll O, Gratacos E, et al. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: Subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jun 1;138(2):171–5.
152. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli ACJ, Schaaf J, Mol BWJ, Pajkrt E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy : analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. 2013;(May):1–6.
153. Ananth C V, Kaminsky L, Getahun D, Kirby RS, Vintzileos AM. Recurrence of fetal growth restriction in singleton and twin gestations. 2009;22(August):654–61.
154. George T Mandy M. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction - UpToDate [Internet]. uptodate. 2018 [cited 2019 Apr 7]. Available from: https://www.uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction?search=Causes of and risk factors for fetal growth restriction.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&displa
155. Wollmann HA. Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Horm Res.* 1998;49(Suppl. 2):1–6.
156. Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Aparición de la disfunción placentaria de inicio tardío : relación con el cambio en la resistencia al flujo sanguíneo en la arteria uterina entre el primer y tercer trimestres *Resumen Palabras clave Materiales y métodos.* 2019;1–9.
157. Peguero A, Crovetto F, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Lobmaier S, Figueras F, et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta.* 2014;35(6):398–403.

158. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, et al. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):533–40.
159. De Bonis M, Sabatini L, Galeazzi LR, Torricelli M, Calzoni P, Fineschi D, et al. Maternal serum protein S forms in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol.* 2012;160:142–6.
160. Hojo S, Tsukimori K, Kinukawa N, Hattori S, Kang D, Hamasaki N, et al. Decreased maternal protein S activity is associated with fetal growth restriction. *Thromb Res.* 2008;123(1):55–9.
161. Kupferminc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002 Dec 1;109(12):1373–6.
162. Mirzaei F, Farzad-Mahajeri Z. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. *Iran J Reprod Med.* 2013 Apr;11(4):275–8.
163. Gris J-C, Mercier E, Quéré I, Raldine Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet R, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood J.* 2004;103(10).
164. Conserva V, Muggiasca M, Arrigoni L, Mantegazza V, Rossi E, Ferrazzi E. Recurrence and severity of abnormal pregnancy outcome in patients treated by low-molecular-weight heparin : a prospective pilot study. 2012;25(8):1467–73.
165. Tikkanen M. Placental abruption: Epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(2):140–9.
166. Cande V, Ananth, John C, Smulian KD. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: Risk factor profiles. *Am J Epidemiol.* 2001;153(8):771–8.
167. Ruiters L, Kazemier BM, Mol BWJ, Pajkrt E. 707: The incidence and recurrence rate of postpartum hemorrhage: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;214(1):S372.
168. Suzuki S. Clinical Significance of Preterm Singleton Pregnancies Complicated by Placental Abruption following Preterm Premature Rupture of Membranes Compared with Those without p-PROM. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:1–4.
169. Ruiters L, Ravelli ACJ, Graaf IM De, Mol BWJ, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of placental abruption : a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *SMFM Pap ajog.org.* 2015;(October):1–8.
170. Ananth C V., Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC. Evidence of placental abruption as a chronic process: Associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1–2):15–21.
171. Lockwood C, Schatz F, Huang S-T, Krikun G, Stocco C, Salafia C. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: A possible role in intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost.* 2007;97(02):245–53.
172. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev.* 2009;23(4):167–76.
173. Toivonen S, Keski-Nisula L, Saarikoski S, Heinonen S. Risk of placental abruption in first-

- degree relatives of index patients. *Clin Genet.* 2004 Jun 25;66(3):244–6.
174. Zdoukopoulos N, Zintzaras E. Genetic risk factors for placental abruption: A HuGE review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2008;19(2):309–23.
 175. Elsasser DA, Ananth C V., Prasad V, Vintzileos AM. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):125–30.
 176. Procházka M, Happach C, Maršál K, Dahlbäck B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110(5):462–6.
 177. Donna Dizon-Townson, Connie Miller BS. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517–24.
 178. Joanne M. Said, John R. Higgins EKM. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5–13.
 179. Eskes TKAB. Clotting disorders and placental abruption : homocysteine Đ a new risk factor \$. 2001;95:206–12.
 180. Jääskeläinen E, Keski-Nisula L, Toivonen S, Romppanen EL, Helisalmi S, Punnonen K, et al. MTHFR C677T polymorphism is not associated with placental abruption or preeclampsia in Finnish women. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25(2):73–80.
 181. Huijgensb PC, Dekker GA, Blomberg BME, Vries JIP, Geijn HP, Jakobs C. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2005;104(11):1248–54.
 182. Rodger MA, Gris J, Vries JIP De, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta- mediated pregnancy complications : a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;6736(16):1–13.
 183. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Systematic Reviews Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;(May):483–9.
 184. Gru D, Scho E, Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schro H. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium : a novel mechanism of action. 2004;159–65.
 185. Grosser N, Abate A, Oberle S, Vreman HJ, Dennerly PA, Becker JC, et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. 2003;308:956–60.
 186. N. Belhommea,*, 1, C. Doudnikoff b, 1, E. Polardc, d, B. Henriota, H. Islye, P. Jegoa F. Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse. *Rev Med linterne grossesseElsevier Masson.* 2017;5441.
 187. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec 1;187(6):1623–30.
 188. Ostensen M. Non steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:128–32.
 189. Ye J, Chen Y, Zhu J, Chen C, Zhu X, Feng L, et al. Aspirin use during pregnancy and

- hypoxia-related placental pathology. In: *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2018.
190. Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen , diclofenac , naproxen , and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome : a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2013. p. 14–8.
 191. Obstetricians AC of, Gynecologists. A. Clinical Management Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists Thromboembolism in Pregnancy. 2018;132(138):18–34.
 192. Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation During Pregnancy Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. *J Am Coll Cardiol ELSEVIER*. 2016;68(16).
 193. Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie. Association of Congenital Deficiency of Multiple Vitamin K-dependent Coagulation Factors and the Phenotype of the Warfarin Embryopathy: Clues to the Mechanism of Teratogenicity of Coumarin Derivatives. Vol. 41, *Am. J. Hum. Genet*. 1987.
 194. Howie PW. Anticoagulants in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol*. 1986 Jun;13(2):349–63.
 195. Chiefari J, Jeffery J, Mood G, Rizzardo E, Thong SH. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome A multi-centre prospective study Christof. *Am Chem Soc Polym Prepr Div Polym Chem*. 2006;40(2):344–5.
 196. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, Kumar A. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2016 Feb;106(2):142–7.
 197. Verhamme P, Herregods M-C, Van de Werf F. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: protecting mother or child? *Eur Heart J*. 2017;38(19):1517–9.
 198. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJHM MK. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2. 2010;8:1876–9.
 199. Dempfle C-EH. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1914–5.
 200. A. Ekbatani, L.R. Asaro AMM. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(1):82–7.
 201. Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, Morita H, Miyata S, Yamada H. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(4):749–52.
 202. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 SUPPL. 6):141S-159S.
 203. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol*. 2006;133(1):19–34.
 204. C.Kearon, J.S.Ginsberg JAJ. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *J Am Med Assoc*. 2006;296(8):935–42.
 205. Jack Hirsh B, Levine MN. Low molecular weight heparine [Internet]. Vol. 79, *Blood Journal*. 1992 [cited 2019 Feb 6]. p. 1–17. Available from: www.bloodjournal.org
 206. Leffert LS for OA and PCS on the AM of P and PWRT or HDA, Butwick A, Carvalho B,

- Arendt K, Bates SM, Friedman A, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. Vol. XXX, www.anesthesia-analgia.org. 2017. p. 1–17.
207. FranEois Forestier (L), Fernand Daffos (1), Martine Rainaut (1), Francis Toulemonde (2). Low Molecular Weight Heparin (CY 216) Does Not Cross the Placenta During the Third Trimester of Pregnancy. *Thromb Haemost* -. 1987;57(2):234.
208. Lim W, Gr´ G, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. 2018;2(22):6–8.
209. Baczyk D, Dunk C, Huppertz B, Maxwell C, Reister F, Giannoulis D, et al. Bi-potential Behaviour of Cytotrophoblasts in First Trimester Chorionic Villi. *Placenta*. 2006 Apr;27(4–5):367–74.
210. Wang L, Varki A, Esko JD. Heparin ' s anti-inflammatory effects require glucosamine 6- O -sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins Find the latest version : Heparin ' s anti-inflammatory effects require glucosamine of L- and P-selectins. 2002;110(1):127–36.
211. Silke Monien med, Oliver Kadecki med, Susanne Baumgarten med, Abdulgabar Salama med, Thomas Dö rner med, Ing Holger Kieseewetter med. Use of Heparin in Women With Early and Late Miscarriages With and Without Thrombophilia.
212. Wijelath E, Namekata M, Murray J, Furuyashiki M, Zhang S, Coan D, et al. Multiple mechanisms for exogenous heparin modulation of vascular endothelial growth factor activity. *J Cell Biochem*. 2010 Jun 3;111(2):461–8.
213. Masuko S, Linhardt RJ. Chemoenzymatic synthesis of the next generation of ultralow MW heparin therapeutics. *Future Med Chem*. 2012 Mar;4(3):289–96.
214. Tesslers S, Rockwell\$ P, Hicklinb D, CohenIn T, Levin B-Z, Witte5 L, et al. Heparin Modulates the Interaction of VEGF, with Soluble and Cell Associated flk-1 Receptors*. Vol. 269. 1994.
215. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic Response of Placental Villi to Heparin. *Obs Gynecol*. 2011;117:1375–83.
216. Ben Meir E, Schiff E, Yinon Y, Margolis L, Simchen MJ, Lipitz S, et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta*. 2014;36(2):121–4.
217. Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Vol. 18. 2004.
218. Ahmed A, Buhimschi Antonette T Dulay CS, Ramma W, Abdel-Razeq SS, Zhao G, Victor Rosenberg SA, et al. Immunoreactivity in Pregnant Women Receiving Anticoagulation Therapy Heparin Elevates Circulating Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 Heparin Elevates Circulating Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 Immunoreactivity in Pregnant Women Receiving Anticoagulati. 2011;
219. Watts NB. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders. *Osteoporos Int*. 2017 Oct 27;28(10):2741–6.
220. Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence

- and causes of heparin-induced skin lesions. *Cmaj*. 2009;181(8):477–81.
221. Wütschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins. Frequency, management and prevention. *Drug Saf*. 1999;20(6):515–25.
222. Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaizzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008 Apr;19(3):226–30.
223. 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 Canada*. 2007 Oct 1;29(10):787–93.
224. Aracic N, Roje D, Jakus IA, Bakotin M, Stefanovic V. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei Med J*. 2016 Sep;57(5):1230–5.
225. Kupferminc MJ, Rimon E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Neonatal Med*. 2011 Aug 13;24(8):1042–5.
226. De Vries JIP, Van Pampus MG. 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 Jan;10(1):64–72.
227. Rey E, Garneau P DM. 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 1;7(1):58–64.
228. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, de Vries JIP. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2013;123(6):822–8.
229. Kupferminc M, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:123–6.
230. Hoffmann E, Hedlund E, Perin T, Lyndrup J. Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications ? 2012;585–9.
231. Aracic N, Roje D, Drmic Hofman I, Capkun V, Stefanovic V. Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(3):306–10.
232. Groom KM, Mccowan LM, Chb MB. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. 2017;(March):1–14.
233. Silverman NS. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 2018;132(138):18–34.
234. Greer IA. Thrombosis in pregnancy : maternal and fetal issues. 1999;353(figure 2).
235. Santamaría A, Serra B, López MF, Palomo MA, Casellas M, Colomé E, et al. Utilización de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad

- tromboembólica en pacientes embarazadas. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2015 Jun 1;58(6):257–63.
236. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):401–7.
237. Cádiz: Población por municipios y sexo. (2864) [Internet]. [cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=2864&L=0>
238. SEGO. Estados hipertensivos del embarazo. 2007;
239. SEGO. Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta . 2013;1–11.
240. SEGO. Muerte fetal anteparto SEGO. 2008;(28036):1–12.
241. Wolf M, Boyer-neumann C, Martinoli J, Leroy-matheron C, Meyer D, Larrieu M, et al. A New Functional Assay for Human Protein S Activity Using Activated. 1989;62:1144–5.
242. Ananth C V, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS. Recurrence of Ischemic Placental Disease. 2007;110(1):128–33.
243. Rasmussen S, Irgens LM. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. 1999;9–21.
244. Oostwaard MF Van, Langenveld J, Schuit E, Crippa I, Facchinetti F, Ferrazzani S, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy : an individual patient data metaanalysis. *ajog.org.* 2015;
245. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester : Recurrence risk and long-term prognosis. 1991;1408–12.
246. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003 Mar;361(9361):901–8.
247. Howley HEA, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. 2005;694–708.
248. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Fisk NM, editor. *PLoS Med.* 2010 Jun 15;7(6):e1000292.
249. Rodger MA, Carrier M, Gr´ G, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, et al. Review Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. 2014;123(6):822–8.
250. Bassam Haddad. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053–63.
251. Martinelli I, Ruggenenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications : a prospective , randomized , multicenter , controlled clinical trial. *Blood J.* 2016;119(14):3269–76.
252. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-

- label randomised trial. *Lancet*. 2014 Nov 8;384(9955):1673–83.
253. Facco F, You W, Grobman W. Genetic Thrombophilias and Intrauterine Growth Restriction: a meta-analysis. *Obs Gynecol*. 2009;113(6):1206–16.
254. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995 Oct;86(4 Pt 1):555–9.
255. Peeters LLH. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95:202–5.
256. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. The Role of Aspirin Dose on the Prevention of Preeclampsia and Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Anesth Dig*. 2017;37(4):169.
257. Arodi A, Mazor M, Friger M, Smolin A, Bashiri A. Independent risk factors for cesarean section among women with thrombophilia. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22(9):770–5.
258. Skeith L, Le Gal G, De Vries JIP, Middeldorp S, Goddijn M, Kaaja R, et al. The risk of cesarean delivery after labor induction among women with prior pregnancy complications: A subgroup analysis of the AFFIRM study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–8.