



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología y Terapéutica

**TESIS DOCTORAL**

**Efecto del tratamiento anticoagulante en la evolución  
del embarazo en mujeres con trombofilia hereditaria**

Autor: Ana Isabel Guzmán León


Málaga 2017

Directores: José Antonio González Correa, José Pedro de la Cruz Cortés,  
Ernesto González Mesa



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Isabel Guzmán León

 <http://orcid.org/0000-0002-7133-9728>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina  
Departamento de Farmacología y Pediatría

D. JOSE ANTONIO GONZALEZ CORREA, Doctor en Medicina y Cirugía, D. JOSE PEDRO DE LA CRUZ CORTES Doctor en Medicina y Cirugía adscritos al Área de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, y D. Ernesto González Mesa, Doctor en Medicina y Cirugía, adscrito al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno-Infantil de Málaga.

CERTIFICAN:

Que D<sup>a</sup>. Ana Isabel Guzmán León ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: **“Efecto del tratamiento anticoagulante en la evolución del embarazo en mujeres con trombofilia hereditaria”**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que la suscriben revisado su Tesis y estando conformes para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a 13 de enero de 2017.

J.A. González Correa

J.P. de la Cruz Cortés

E. González Mesa



## **Agradecimientos**

A los Drs. José Antonio González Correa y José Pedro de la Cruz Cortés, por aceptar formar parte de este proyecto y por su inestimable ayuda.

Al Dr. Ernesto González Mesa, por su ayuda incondicional en este trabajo y por su enseñanza, profesional y personal a lo largo de los años de residencia.

Al D. Daniel Bardán, por su espléndida colaboración.

A todos mis compañeros, del Hospital Materno Infantil de Málaga y del Hospital Comarcal de Antequera; porque todos me han aportado cosas buenas.

A mis padres, Antonio y Ana; a mis hermanos, Silvia, Antonio y Manolo; y a mi Nacho por cuidarme tanto y quererme tan bien.

## Contenido

INTRODUCCIÓN A LA HEMOSTASIA .....	16
Formación del tapón plaquetario .....	16
Cascada de la coagulación .....	18
Modelo celular de la coagulación .....	20
Sistemas anticoagulantes .....	23
Fibrinólisis .....	24
INTRODUCCIÓN A LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS .....	25
Mutación del Factor V de Leiden .....	26
Mutación G20210A del gen de la protrombina .....	30
Déficit de proteína S .....	32
Déficit de proteína C .....	34
Déficit de antitrombina .....	35
Hiperhomocisteinemia .....	36
Condiciones trombofílicas de significado incierto .....	39
CAMBIOS HEMATOLÓGICOS EN EL EMBARAZO .....	40
Cambios locales .....	41
Cambios en las plaquetas .....	42
Cambios en procoagulantes .....	43
Cambios en sistemas anticoagulantes .....	43
Sistema fibrinolítico .....	45
Marcadores activación de la coagulación .....	45
LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS Y RESULTADOS ADVERSOS DEL EMBARAZO .....	47
Pérdida fetal y aborto .....	57
Preeclampsia .....	62
Restricción de crecimiento intrauterino .....	65
Desprendimiento prematuro de placenta .....	66
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN LA GESTACIÓN .....	68
Introducción .....	68
ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN GESTANTES CON TROMBOFILIA HEREDITARIA .....	78
Introducción .....	78
Evidencia del tratamiento anticoagulante .....	80
RECOMENDACIONES ACTUALES: CRIBADO Y TRATAMIENTO .....	105

Recomendaciones de las principales guías .....	105
Recomendaciones en la práctica clínica .....	112
TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE EN OBSTETRICIA .....	117
Tratamientos anticoagulantes orales .....	117
Tratamientos anticoagulantes parenterales.....	119
Reversión del efecto anticoagulante.....	125
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	127
HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	129
OBJETIVOS .....	129
Objetivo Principal .....	129
Objetivos Secundarios .....	129
MATERIAL Y MÉTODOS .....	131
Tipo de estudio .....	131
Ámbito de estudio .....	131
Periodo de seguimiento .....	131
Población de estudio .....	131
Variables .....	132
Procedimiento .....	153
Análisis estadístico .....	153
RESULTADOS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	155
Motivo del estudio .....	156
Edad del diagnóstico de trombofilia hereditaria .....	158
Etnia.....	159
Grupo y Rh sanguíneo.....	160
Prevalencia de trombofilia hereditaria .....	161
Trombofilias combinadas .....	162
Mutación C677T de la MTHFR .....	163
Parámetros analíticos obtenidos de los estudios de trombofilia.....	165
Análisis de los eventos obstétricos adversos .....	166
Análisis de trombofilia hereditaria en las gestaciones .....	169
Análisis de datos analíticos referentes a hemograma y coagulación en cada gestación .....	172
Resultados según el tratamiento con Heparina de Bajo peso molecular .....	174
Complicaciones maternas durante la gestación .....	176
Análisis de los embarazos .....	178
Enfermedad tromboembólica venosa .....	184

Datos relacionados con la finalización de la gestación o parto .....	185
Análisis de las comorbilidades maternas.....	188
Hábitos tóxicos durante la gestación .....	190
Alteraciones uterinas .....	191
Traumatismo abdominal .....	192
Alteraciones de los anejos ovulares .....	193
Complicaciones de la gestación .....	195
Antecedentes familiares de trombofilia hereditaria.....	197
Fármacos utilizados durante el embarazo.....	198
<b>RESULTADOS: ANÁLISIS BIVARIANTE RESPECTO AL TRATAMIENTO CON HEPARINA .....</b>	<b>203</b>
Evento adverso obstétrico en estudio en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina .....	203
Edad gestacional del EAO en relación con el tratamiento o no con heparina.....	205
Edad materna durante la gestación estudiada en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina .....	206
Característica de la trombofilia en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina .....	207
Datos de las gestantes diagnosticadas de SAF en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina .....	208
Datos referentes a las analíticas de tercer trimestre y postparto en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina.....	209
Complicaciones maternas relacionadas con el tratamiento con heparina.....	211
Análisis de variables del embarazo relacionadas con la administración o no de heparina: antecedentes obstétricos, antecedentes de EOA, origen del embarazo, control del embarazo, ingreso durante el embarazo y ETEV .....	212
Análisis de las variables de la historia del parto y su relación con la administración o no de heparina.....	216
Análisis de las variables perinatales y su relación con la administración o no de heparina .....	219
Análisis de las comorbilidades maternas y su relación con la administración o no de heparina .....	221
Análisis de las adicciones durante la gestación y su relación con la administración o no de heparina.....	223
Análisis de las alteraciones uterinas / traumatismo abdominal y su relación con la administración o no de heparina.....	224
Análisis de las alteraciones de la placenta y su relación con la administración o no de heparina.....	225
Análisis líquido amniótico y su relación con la administración o no de heparina de las alteraciones.....	226

Análisis de las alteraciones de cordón y su relación con la administración o no de heparina de las alteraciones .....	227
Análisis de las complicaciones en la gestación y su relación con la administración o no de heparina .....	228
Antecedentes familiares y su relación con la administración o no de heparina ....	230
Fármacos utilizados durante el embarazo y su relación con la administración o no de heparina (anexo 1).....	230
RESULTADOS: ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	231
DISCUSIÓN.....	232
Limitaciones .....	246
Sesgos .....	247
Aplicabilidad.....	247
CONCLUSIONES.....	248
BIBLIOGRAFÍA .....	249
ANEXO 1 .....	267

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

AAS: ácido acetilsalicílico

ACOG: The American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ADP: adenosín difosfato

AFF: anticuerpos antifosfolípido

AIT: accidente isquémico transitorio

ASRM: sociedad americana de medicina reproductiva

ATP: trifosfato de adenosina

DM: diabetes mellitus

DPP: desprendimiento prematuro de placenta

EAP: edema agudo de pulmón

EOA: evento obstétrico adverso

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

Factor XIIIa: factor XIII activado

FI: fallo de inducción

FICa: factor IX activado

FII: factor II, protrombina

FIIa: factor II activado, trombina

FIV: fecundación in vitro

FIX: factor IX

FV: factor V

FVa: factor V activado

FVII: factor VII

FVIIa: factor VII activado

FVIII: factor VIII

FVIIIa: factor VIII activado

FVL: factor V de Leiden

FVLa: factor V de Leiden activado

FX: factor X

FXa: factor X activado

FXI: factor XI

FXIa: factor XI activado

FXII: factor XII

FXIIa: factor XII activado

FXIII: factor XIII

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HTA: hipertensión arterial

IA: inseminación artificial

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

ILE: interrupción legal del embarazo

IVE: interrupción voluntaria del embarazo

MA: muerte anteparto

MTHFR: metilen-tetrahidrofolato- reductasa

NPP: no progresión de parto

OR: odds ratio

PAI: inhibidor del activador del plasminógeno

PAR: receptores activados por proteasas

PCa: proteína C activada

PDF: producto de degradación de fibrina

PE: preeclampsia

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RPBF: riesgo de pérdida del bienestar fetal

RPM: rotura prematura de membranas

SAF: síndrome antifosfolípidos

SAF: sociedad española de fertilidad

TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TF: factor tisular

TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular

TGV: transposición grandes vasos

t-PA: activador tisular del plasminógeno

TVP: trombosis venosa profunda

TVS: trombosis venosa superficial

u- PA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa

ZPI: inhibidor de la proteasa dependiente de proteína Z

## ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Estados de hipercoagulabilidad adquiridos

Tabla 2: Factores asociados a la hiperhomocisteinemia

Tabla 3: Cambios hemostáticos en el embarazo

Tabla 4: Factores de Riesgo de ETEV durante el embarazo y puerperio

Tabla 5: Riesgo de tromboembolismo venoso con diferentes trombofilias

Tabla 6: Resumen de la guía RCOG para la tromboprofilaxis en mujeres con TEV previo y / o Trombofilia

Tabla 7: Factores de riesgo tromboémbolico mayores

Tabla 8: Factores de riesgo tromboémbolico menores

Tabla 9: Recomendaciones de tromboprofilaxis en gestantes con trombofilia hereditaria

Tabla 10: Distribución étnica en nuestra población de estudio

Tabla 11: Distribución de grupos sanguíneos en nuestra población de estudio

Tabla 12: Prevalencia de trombofilia hereditaria sobre la muestra de 88 mujeres

Tabla 13: Frecuencia de trombofilias combinadas

Tabla 14: Tipos de trombofilia combinada

Tabla 15 Frecuencia mutación MTHFR

Tabla 16 Tipo de herencia M.MTHFR

Tabla 17 Niveles séricos de homocisteína

Tabla 18 Parámetros de los estudios de trombofilia

Tabla 19 Tipo de Evento obstétrico adverso

Tabla 20 Tipo de pérdida gestacional

Tabla 21 Tipo de preeclampsia

Tabla 22 Edad gestacional y materna en el momento del diagnóstico u ocurrencia del Evento obstétrico adverso

Tabla 23 Prevalencia de trombofilias en la población de estudio

Tabla 24 Prevalencia de trombofilia combinada en la población de estudio

Tabla 25 Prevalencia de trombofilia combinada según tipo en la población de estudio

Tabla 26 Prevalencia de la Mutación C677T de la MTHFR en la población de estudio

Tabla 27 Tipo de herencia de la Mutación C677T de la MTHFR

Tabla 28 Nivel de homocisteína basal en la población con Mut. C677T de la MTHFR

Tabla 29 Parámetros del hemograma y coagulación en tercer trimestre y postparto

Tabla 30 Conocimiento del estado de portadora de trombofilia durante la gestación

Tabla 31 Prevalencia tratamiento con heparina

Tabla 32 Prevalencia según Tipo de heparina utilizado

Tabla 33 Dosis de Heparina

Tabla 34 Complicaciones maternas durante la gestación

Tabla 35 Complicaciones maternas: Trombopenia

Tabla 36 Complicaciones maternas: Hemorragia anteparto

Tabla 37 Complicaciones maternas: Hemorragia postparto

Tabla 38 Número de gestación

Tabla 39 Número de recién nacidos vivos en gestaciones previas

Tabla 40 Interrupción voluntaria/ legal del embarazo- Embarazo ectópico en gestación previa

Tabla 41 Motivo ILE/ IVE/ E. ectópico

Tabla 42 Antecedentes de Evento obstétrico adverso en gestaciones previas

Tabla 43 Tipo de EOA presentado: DPP

Tabla 44 Tipo de EOA presentado: PG

Tabla 45 Tipo de EOA presentado: RCIU

Tabla 46 Tipo de EOA presentado: PE

Tabla 47 Origen del embarazo

Tabla 48 Control en consulta de alto riesgo obstétrico

Tabla 49 Ingreso durante el embarazo

Tabla 50 Motivo del ingreso

Tabla 51 Episodio de TVP

Tabla 52 TVP relacionada con la gestación

Tabla 53 Maduración pulmonar fetal

Tabla 54 Motivo Maduración pulmonar fetal

Tabla 55 Finalización de la gestación

Tabla 56 Datos de los recién nacidos

Tabla 57 Comorbilidades maternas: Hipertensión arterial crónica

Tabla 58 Comorbilidades maternas: Hipertensión arterial gestacional

Tabla 59 Comorbilidades maternas: Diabetes Tipo I

Tabla 60 Comorbilidades maternas: Diabetes gestacional

Tabla 61 Comorbilidades maternas: Hipotiroidismo

Tabla 62 Comorbilidades maternas: SAF

Tabla 63 Comorbilidades maternas: SOP

Tabla 64 Comorbilidades maternas: Obesidad

Tabla 65 Comorbilidades maternas: ITU

Tablas 66 Hábitos tóxicos: tabaco

Tablas 67 Consumo de tabaco

Tabla 68 Prevalencia Alteraciones uterinas

Tabla 69 Tipo de alteración uterina

Tabla 70 Alteraciones de la placenta: placenta previa

Tabla 71 Alteraciones de la placenta: restricción de flujo

Tabla 72 Características del cordón umbilical

Tabla 73 Características del líquido amniótico

Tabla 74: Complicaciones de la gestación: APP

Tabla 75: Complicaciones de la gestación: RPM

Tabla 76: Complicaciones de la gestación: Corioamnionitis

Tabla 77: Complicaciones de la gestación: Anomalías cromosómicas

Tabla 78: Prevalencia AF

Tabla 79: Grado de parentesco AF

Tabla 80 Prevalencia de fármacos utilizados durante el embarazo

Tabla 81 Labetalol

Tabla 82 Alfametildopa

Tabla 83 Insulina

Tabla 84 Levotiroxina

Tabla 85 Hierro oral

Tabla 86 AAS

Tabla 87 Tractocile

Tabla 88 Progesterona

Tabla 89 EOA- Heparina

Tabla 90 Edad gestacional EOA- Heparina

Tabla 91 Edad materna- Heparina

Tabla 92 Trombofilia- Heparina

Tabla 93 SAF- Heparina

Tabla 94 Analítica tercer trimestre- postparto- Heparina

Tabla 95 Complicaciones maternas- Heparina

Tabla 96 Variables del embarazo- Heparina

Tabla 97 Historia del parto- Heparina

Tabla 98 Edad gestacional-peso-percentil- Heparina

Tabla 99 Sexo del recién nacido- Test de Apgar- Heparina

Tabla 100 Comorbilidades maternas- Heparina

Tabla 101 Consumo de tabaco- Heparina

Tabla 102 Alteraciones uterinas- Heparina

Tabla 103 Alteraciones placenta- Heparina

Tabla 104 Alteraciones Líquido amniótico- Heparina

Tabla 105 Alteraciones cordón umbilical- Heparina

Tabla 106 Complicaciones gestación- Heparina

Tabla 107 Antecedentes familiares- Heparina

### **ÍNDICE DE FIGURAS:**

Figura 1. Esquema simplificado de la cascada de la coagulación

Figura 2. Etapas en el modelo celular de la coagulación.

Figura 3. Motivos de estudio de trombofilias

Figura 4. Edad del diagnóstico de trombofilia hereditaria

Figura 5. Distribución étnica en nuestra población de estudio

Figura 6. Distribución grupos sanguíneos

Figura 7. EOA- Heparina

## INTRODUCCIÓN A LA HEMOSTASIA

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Clásicamente se ha dividido en hemostasia primaria, en la que participan fundamentalmente las plaquetas para formar el tapón hemostático plaquetario inicial; y hemostasia secundaria (fase de coagulación sanguínea) (O'Riordan & Higgins, 2003) (Páramo, Panizo, Pegenaute & Lecumberri, 2009).

A pesar de ser un proceso dinámico, se puede dividir en las siguientes fases (Furie & Furie, 2008):

- Formación del tapón plaquetario
- Cascada de la coagulación
- Sistema de anticoagulación
- Fibrinólisis

### Formación del tapón plaquetario

En condiciones normales, el endotelio intacto impide la adherencia de plaquetas. Cuando se produce una lesión vascular, las plaquetas se activan en ese lugar y forman un tapón que es la respuesta inicial para detener el sangrado (O'Riordan & Higgins, 2003) (Brass, 2003).

La respuesta funcional de las plaquetas activadas implica cuatro procesos diferentes que son la adhesión (deposición de las plaquetas sobre la matriz subendotelial), agregación (cohesión de las plaquetas), secreción

(liberación de proteínas de los gránulos de las plaquetas) y la potenciación de la generación de trombina y estabilización del trombo (actividad procoagulante).

Cuando se produce una lesión del endotelio tiene lugar la exposición de elementos subendoteliales a la sangre circulante, tales como microfibrillas, laminina y colágeno, que es uno de los activadores plaquetarios más potentes. Estos factores conducen a la adhesión, activación y secreción de las plaquetas. Así, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial (y a otras proteínas en la matriz extracelular subendotelial) a través de puentes del factor de von Willebrand que por una parte se une al colágeno subendotelial y por otra al receptor de plaquetas GPIb/IX/V. Como se ha expuesto, hay otros elementos que contribuyen a la adhesión plaquetaria. Una vez adheridas, las plaquetas se activan y se producen una serie de reacciones que dan lugar a la liberación de diferentes factores almacenados en los gránulos que estimulan más la actividad de la propia plaqueta y la generación de trombina. Las plaquetas contienen fundamentalmente tres tipos de gránulos: los gránulos densos, los gránulos  $\alpha$  y los lisosomas. Desde los gránulos densos se liberan principalmente difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio, entre otros. El ADP liberado induce un cambio conformacional en el receptor GPIIb/ IIIa presente sobre la membrana plaquetaria (es el receptor más abundante), que hace que las plaquetas interaccionen entre sí (agregación plaquetaria) a través del fibrinógeno principalmente, aunque también participan otras proteínas. Los gránulos alfa que contienen el factor de von Willebrand, trombospondina, factor plaquetario 4, fibrinógeno y factor de crecimiento derivado de las plaquetas, entre otros. Como se ha visto, existen muchos factores para la activación

plaquetaria, pero el más potente es la trombina, que se une a los receptores activados por proteasas de tipos 1 y 4 (PAR-1 y PAR-4) sobre la membrana plaquetaria y sirve como estímulo para la activación. Esta activación está limitada por el flujo sanguíneo y por el óxido nítrico producido por parte del endotelio, que es el principal regulador de la activación plaquetaria (O'Riordan & Higgins, 2003) (Farré, & Macaya, 2013)

### **Cascada de la coagulación**

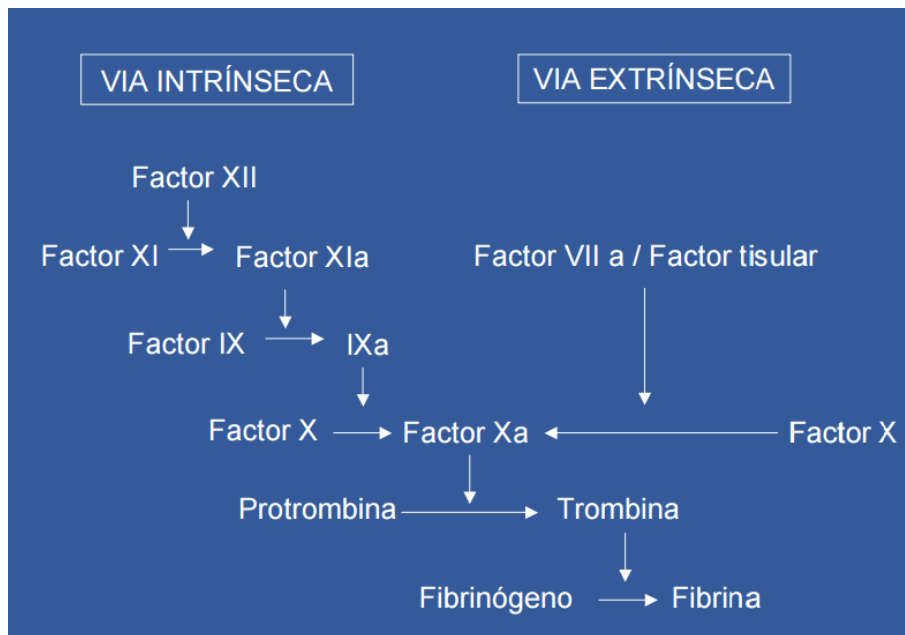
El iniciador primario de la coagulación es el factor tisular (TF) y es el responsable final de una hemostasia adecuada (Gomez & McVey, 2006) (Carson, 1984). Éste no se expresa normalmente en las células endoteliales vasculares, pero si lo hace en la membrana de otras células como las de la piel, la superficie de órganos o la adventicia vascular. Además el TF circula en la sangre en concentraciones muy bajas, asociado con microvesículas derivadas de membranas celulares. Estas microvesículas también pueden contribuir al inicio de la coagulación al interactuar con una glicoproteína presente en la superficie de las plaquetas activadas (P-selectina).

El daño vascular da lugar a la liberación del TF. En presencia de calcio ionizado, el TF unido a las células perivasculares y a las plaquetas entra en contacto con el Factor VII. El complejo formado por ambos se une a fosfolípidos de la membrana celular e inicia así una serie de etapas secuenciales proteolíticas que dan lugar a la formación de trombina con la consiguiente conversión de fibrinógeno en fibrina. Este complejo TF- FVIIa activa al factor X por dos mecanismos. Lo puede activar directamente (clásicamente denominada vía extrínseca) o a través de la activación del IX.

Reseñar que el FVII se autoactiva tras unirse al TF y también puede hacerlo en presencia de trombina, FIXa, FXII y FXa. El FXa y su cofactor, el FVa, forman el complejo protrombinasa que activa a la protrombina (Factor II) para formar trombina (FIIa). El factor IXa forma complejos con el factor VIIIa y juntos activan al FX (a través de la llamada vía intrínseca). Los cofactores V y VIII pueden activarse en presencia de trombina o FXa (O'Riordan & Higgins, 2003) (Páramo, 2009).

Existe otra vía para amplificar la coagulación y generar trombina, ya que la activación del FX (para formar FX<sub>a</sub>) mediada por el complejo FT-FVII<sub>a</sub> es casi inhibida de inmediato por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Así, la trombina activa al Factor XII sobre la superficie de las plaquetas activadas (FXIIa) y éste activa al Factor XI (FXIa). La activación del FIX también depende del FXIa. El FIXa con su cofactor, el FVIIIa, forman el complejo tenasa que finalmente se encarga de activar el FX a FX<sub>a</sub>. El factor XII también se puede activar por la acción de la calicreína y su cofactor (cininógeno de alto peso molecular) y por la plasmina (Morrison & Jesty, 1984).

Una vez que el factor X se ha activado (FXa) la vía de la coagulación continúa de la siguiente forma (la denominada vía común): El factor V es activado por la trombina, FVa, y éste se une al FX. Ambos forman el complejo protrombinasa en la superficie de las plaquetas, que convierte una molécula de protrombina (factor II) a su forma activada, la trombina (factor IIa). La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina; y también activa al Factor XIII (FXIIIa). Estos monómeros de fibrina forman enlaces entre ellos que son estabilizados por el FXIIIa, así se forma un tapón hemostático estable (Figura 1) (O'Riordan & Higgins, 2003).

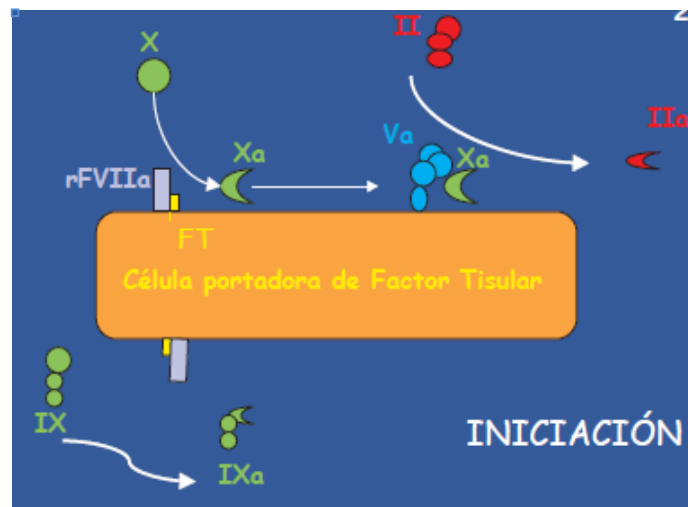


**Figura 1.** Esquema simplificado de la cascada de la coagulación. Páramo, Panizo, Pegenaute & Lecumberri, 2009.

## Modelo celular de la coagulación

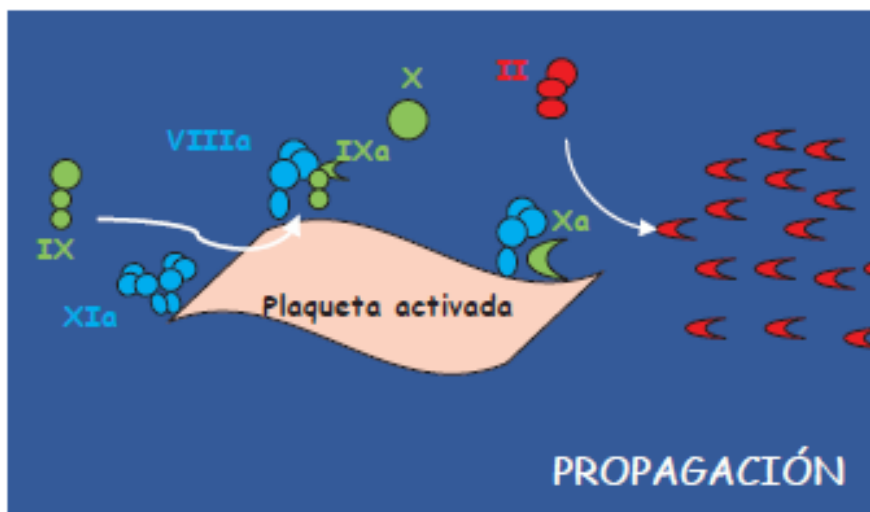
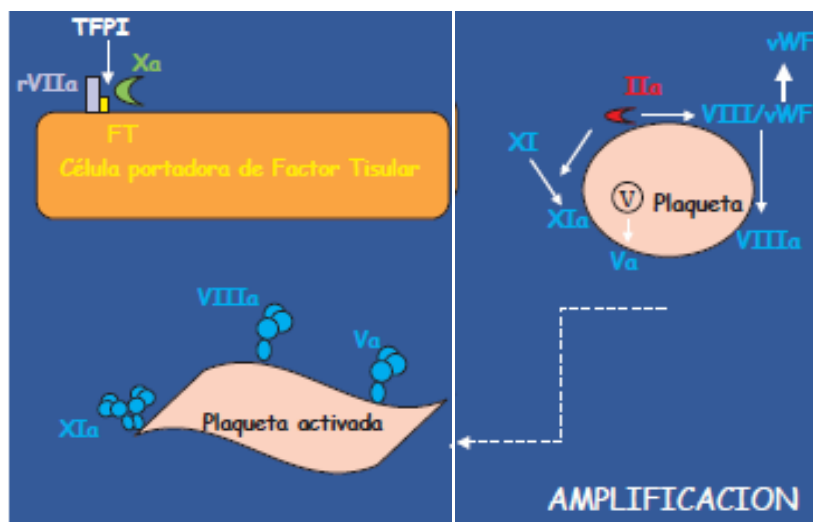
La división de la cascada de coagulación en dos vías es principalmente artificial, y tiene su origen en los ensayos de laboratorio que se utilizaban anteriormente para estudiarla. La hemostasia secundaria era contemplada como una cascada enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de la coagulación activa al siguiente. Según el modelo clásico, existirían dos vías de activación, intrínseca y extrínseca, iniciadas por el factor XII y el complejo factor tisular (FT)/factor VII respectivamente, que convergen en una vía común a nivel del factor X activo (Xa). Sin embargo, pronto se comprobó que ambas vías no operan de forma independiente. Así, actualmente podemos dividir la coagulación en tres etapas que están interrelacionadas: La *fase de iniciación*, que tiene lugar a nivel de células productoras de FT, y conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso. La

trombina se encuentra presente desde el mismo comienzo del proceso hemostático, desde el momento en que las plaquetas comienzan a formar el tapón primario. La *fase de amplificación* se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. Finalmente, en la *fase de propagación*, las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetar, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable (Páramo, 2009). (Figura 2)



**Figura 2.** Etapas en el modelo celular de la coagulación. Páramo, Panizo, Pegenaute & Lecumberri, 2009.

Continuación Figura 2.



## Sistemas anticoagulantes

El sistema anticoagulante permite mantener en equilibrio el sistema hemostático para prevenir la generación excesiva de trombina. Es llevado a cabo por la acción de sistemas anticoagulantes naturales, presentes a nivel del endotelio vascular.

Una de las moléculas inhibidoras es el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Éste se une al complejo FT/FVII impidiendo la fase inicial de la coagulación, sin bien este bloqueo se puede compensar a través de la generación de FXIa.

El sistema de la proteína C se activa a nivel del endotelio por trombina. La superficie de las células endoteliales presenta un receptor, la trombomodulina, que se une a la trombina. La proteína C circulante se une también a un receptor de la proteína C en la célula endotelial. Una vez unidas trombina y proteína C a la célula endotelial, se activa la proteína C, PCa, que unida a su cofactor, la proteína S, va a inactivar a los factores Va y VIIIa, disminuyendo así la producción de trombina.

La antitrombina inhibe la trombina y otros factores de la coagulación: el FXa y FIXa. En el endotelio existen glicosaminoglicanos, con afinidad por la antitrombina, que favorecen la inhibición de dichos enzimas y la generación de trombina (O'Riordan & Higgins, 2003) (Páramo, 2009).

La proteína Z es una proteína plasmática que sirve como cofactor del inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína Z (ZPI). El ZPI inhibe los factores X, XI y IX activados, y una vez unido a la proteína Z, aumenta su

actividad inhibidora 1000 veces (Broze, 2001) (Corral, González-Conejero, Hernández-Espinosa & Vicente, 2007).

## Fibrinólisis

La fibrinólisis es un mecanismo esencial para eliminar los coágulos de fibrina durante el proceso de cicatrización, así como restablecer la permeabilidad del vaso tras la hemostasia e impedir la trombosis.

El efector final del sistema es la plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación (PDF y dímero D).

La plasmina es producida a partir de un precursor inactivo, el plasminógeno, por acción de dos activadores del plasminógeno: activador tisular (t-PA) y activador tipo uroquinasa (u-PA). La regulación de los activadores tiene lugar por la acción de inhibidores (PAI), de los que el más relevante es el PAI-1, mientras que la plasmina circulante es rápidamente inhibida por la  $\alpha_2$ - antiplasmina, lo que evita una fibrinólisis sistémica. La fibrinólisis se inicia por el t-PA liberado desde el endotelio en respuesta a diversos estímulos (trombina, oclusión venosa, ejercicio físico, etc). Una vez liberado se une a la fibrina donde activa el plasminógeno a plasmina que degrada la fibrina del coágulo. La trombina puede activar otro inhibidor fibrinolítico, el TAFI, el cual elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y ulterior degradación del coágulo (O'Riordan & Higgins, 2003) (Páramo, 2009).

## INTRODUCCIÓN A LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Las trombofilias son un grupo de trastornos relacionados con la coagulación que están asociados con grados variables de aumento del riesgo de trombosis arterial o venosa. Implican un exceso de activación del sistema de coagulación sanguínea, ya sea por hiperactividad de los factores procoagulantes o por deficiencia de los sistemas reguladores (inhibidores naturales y/o sistemas fibrinolíticos) (Lockwood, 2001).

Estos estados pueden ser tanto hereditarios como adquiridos. Dentro de las trombofilias hereditarias se incluyen la mutación del gen de la protrombina, la resistencia a la proteína C activada (casi siempre secundaria a la mutación del factor V Leiden), déficit de proteína C, déficit de proteína S y déficit de antitrombina. Las trombofilias adquiridas incluyen aquellas que están asociadas con los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anti- $\beta$ 2 glicoroteína I y el anticoagulante lúpico) y otras situaciones (tabla1). La hiperhomocisteinemia puede ser hereditaria o adquirida. (Walker, Ferguson & Allen, 2003).

Tabla 1

*Estados de hipercoagulabilidad adquiridos (Walker et al., 2003)*

---

Síndrome antifosfolípidos (SAF)

Lupus eritematoso sistémico

Estados fisiológicos y estímulos ambientales (embarazo, inmovilización, cirugía, edad, obesidad, tabaquismo...)

Asociados a otros trastornos (neoplasia, síndrome nefrótico, diabetes, insuficiencia venosa...)

---

Sobre el vínculo entre estas anomalías y la trombosis arterial, en general, la relación entre estos trastornos genéticos y las tres principales complicaciones arteriales (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica) es modesto (De Moerloose & Boehlen, 2007).

Estos estados están ampliamente relacionados con la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) (Cohn, Roshani & Middeldorp, 2007) y aunque predominan colectivamente en aproximadamente el 10% de las poblaciones caucásicas, parecen ser responsables de hasta la mitad del tromboembolismo venoso materno (Greer, 2000).

### **Mutación del Factor V de Leiden**

El Factor V es un factor de la coagulación que amplifica la producción de trombina, que en definitiva es el producto final de la coagulación ya que conduce a la generación de fibrina y formación del tapón hemostático estable, activa a las plaquetas e interviene en la activación de otros factores. Se sintetiza como un factor inactivo que circula en el plasma. Una pequeña cantidad de trombina estimula su activación. El factor V activado (factor Va) sirve entonces como un cofactor en el complejo de protrombinasa (FXa-FVa), que escinde la protrombina para generar más trombina en un bucle de retroalimentación positiva (Seligsohn & Lubetsky, 2001), (Páramo., 2009), (O'Riordan & Higgins, 2003), (Bertina, Reistma, Rosendal & Van der Brouke, 1995).

La trombina (unida a trombomodulina en la superficie de las células endoteliales) también disminuye su propia producción mediante la creación de un bucle de realimentación negativa por separado. Esto se hace mediante la conversión de la proteína C a proteína C activada (PCa), una proteasa que actúa como un potente anticoagulante natural. PCa degrada el factor Va uniéndose al sitio de escisión en la posición 506 del mismo. Por otra parte, cuando la PCa se une al FV inactivo, mejora su capacidad de actuar como un cofactor en la degradación de los factores Va y VIIIa. En última instancia, reduce la producción de trombina (Cramer & Gale, 2012).

PCa utiliza la proteína S como un cofactor en la totalidad de sus reacciones de escisión. (Seligsohn & Lubetsky, 2001).

El Factor V de Leiden (FVL) es el resultado de una mutación puntual del gen del FV (es un polimorfismo de nucleótido único), que consiste en una sustitución del nucleótido guanina por adenina en la posición 1691, esto provoca en la proteína el reemplazo de una arginina en la posición 506 (R506Q) por una glutamina. Esta mutación fue descrita por primera vez en 1994 (Bertina et al., 1994) y hace al factor V (tanto a la forma activada como a la inactiva) insensible a la acción de la proteína C activada (PCa), ya que carece del sitio de corte Arg506. Por lo tanto, y en resumen, la mutación FVL aumenta simultáneamente la coagulación mediante la creación de dos cambios en la cascada de coagulación:

- Función procoagulante del factor Va mejorada: PCa destruye el factor Va en una serie de escisiones secuenciales. La primera escisión en Arg506 expone sitios de escisión adicionales en Arg306 y Arg679. El FVL activado no se puede

escindir en Arg506, y los otros sitios permanecen enterrados en la proteína. Esto da lugar a una degradación de 20 veces más lenta del FVLa y por tanto a una continua generación de trombina.

- Reducción de papel anticoagulante del Factor V: FVL inactivo es menos eficaz como cofactor de la PCa, lo que da lugar a una degradación más lenta de los FVa y FVIIIa. (Cramer & Gale, 2012), (Thorelli, Kaufman & Dahlbäck, 1999).

Ambas formas, tanto el FVLa, como el FVL inactivado, parecen contribuir igualmente al fenómeno de la resistencia a la PCa y al estado de hipercoagulabilidad subsiguiente, asociándose principalmente con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (Castoldi., et al, 2004).

El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante (Bertina et al.,1994). El 99% de los individuos son heterocigotos para la mutación. El otro 1% son homocigotos o en casos extremadamente raros pseudo-homocigotos (Bertina et al., 1995), (Guasch, Lensen & Bertina, 1997). Es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria. La prevalencia de homocigosidad en la población general es rara (0,02%). Tiene una frecuencia entre 1%-7% en los individuos de raza blanca en forma heterocigota, la prevalencia aproximadamente es un 5% en la población caucásica europea y norteamericana, estando prácticamente ausente en individuos de raza negra, africanos, asiáticos e indígenas americanos (Rees, Cox & Clegg, 1995), (Koster et al., 1993). La prevalencia más alta se ha descrito en Suecia (15%) y en Alemania (10%), países como Holanda, Reino Unido y Estados Unidos

presentan unas cifras alrededor del 3%-5%, mientras que en España e Italia es del 2% (Lucotte & Mercier, 2001).

Aunque existen varias formas de resistencia a la PCa (heredadas y adquiridas), la mayoría de los casos son debidos a la mutación del FVL:

- Factor V Cambridge y Factor V Hong Kong: en el primer caso se reemplaza Arginina 306 por treonina. Esta mutación se identificó por primera vez en un paciente con resistencia a la PCa y trombosis, más tarde se identificó en más individuos de ascendencia caucásica. El FV Hong Kong consiste en la sustitución de Arginina 306 por una glicina. Es frecuente en Hong Kong (4,5%) y no parece aumentar el riesgo de trombosis venosa.

- Factor V Liverpool: sustitución de isoleucina 359 por treonina. Se identificó en dos hermanos que habían experimentado manifestaciones trombóticas graves antes de los 20 años.

- El haplotipo FV R2 es un conjunto de polimorfismos asociados con niveles sutilmente reducidos de FV y leve resistencia a la PCa. Es muy prevalente en la población general (10-15%) y debido a esto puede coheredarse con el FVL, lo que conduce a una doble heterocigosis y una mayor resistencia a la PCa. Si aumenta el riesgo de trombosis aun no está claro.

- Causas adquiridas de resistencia a la PCa: anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, embarazo, anticuerpos antifosfolípidos, cáncer...(Castoldi & Rosing, 2010).

## Mutación G20210A del gen de la protrombina

Como se ha expuesto previamente la protrombina (Factor II) es el precursor de la trombina, producto final de la cascada de la coagulación. La trombina a su vez escinde el fibrinógeno a fibrina que se reticula para formar un coágulo hemostático estable. También actúa sobre otros componentes: activa a las plaquetas y, junto con el factor Xa, activa a los factores VIII y V; media en la activación de otros factores (VII, XII y XIII) y participa en la regulación de la fibrinólisis mediante la activación de un inhibidor fibrinolítico, el TAFI, que elimina residuos de lisina de la fibrina, lo que impide la unión del plasminógeno y ulterior degradación del coágulo. La protrombina se sintetiza en el hígado y es una proteína dependiente de la vitamina K (Páramo., 2009), (O'Riordan & Higgins, 2003).

En 1996 se descubrió una variante genética del gen de la protrombina. Esta mutación está localizada en la región 3' no codificante (3'UTR) de este gen y consiste en la sustitución de un nucleótido guanina por un nucleótido adenina en la posición 20210 (Poort, Rosendaal, Reitsma & Bertina, 1996).

Se asocia con un aumento del riesgo de trombosis venosa. Los portadores de esta mutación presentan unos niveles más altos de protrombina en el plasma, que se incrementan aun más en el caso de homocigosis. El mecanismo mediante el cual la mutación aumenta el riesgo de trombosis no se entiende completamente, pero parece que es por el aumento de la concentración de protrombina en la circulación (Ceelie, Spaargaren-van Riel, Bertina & Vos, 2004).

La mayoría de los individuos portadores de la mutación son heterocigotos, aunque un pequeño porcentaje es homocigoto. Se considera que la transmisión es autosómica dominante. La prevalencia del alelo 20210A en la población caucásica es de aproximadamente 2%, aunque parece ser más común en el sur de Europa, siendo la prevalencia casi el doble en esta zona (3%) respecto a los países nórdicos (1,7%). Es muy rara en individuos de ascendencia asiática y africana (Rosendaal, 1998).

Se han descrito otros polimorfismos del gen de la protrombina: en la mayoría de los casos están asociados a un riesgo trombótico, los casos de deficiencia o disminución de la actividad son raros.

- Protrombina Yukuhashi: consiste en una sustitución de arginina por leucina en la posición 596 en el gen que codifica protrombina. La protrombina resultante tiene actividad moderadamente inferior a la normal, pero la formación del complejo de trombina-antitrombina si está alterada, lo que resulta en una resistencia a la antitrombina con una inactivación de la trombina extremadamente lenta y aumento del riesgo de trombosis (Miyawaki, 2012).

- Polimorfismo C20209T: este polimorfismo es adyacente a la mutación G20210A en la región 3 no codificante del gen de la protrombina. Se identificó inicialmente en un individuo africano con tromboembolismo venoso que estaba siendo estudiado para la mutación G20210A. Se encuentra predominantemente en individuos de ascendencia africana, con una frecuencia aproximada del 0,4%. El significado clínico de esta variación no está claro (Van Der Putten, Spaargaren-van Riel, Bertina & Vos, 2006).

## Déficit de proteína S

La proteína S es una glicoproteína plasmática, dependiente de vitamina K, producida por el hígado, endotelio, megacariocitos y células de Leyding. Tiene una función clave, ya que sirve como un cofactor para la proteína C activada; así el déficit de proteína S aumenta el riesgo de trombosis (Borgel, Gandrille & Aiach, 1997).

La proteína S circula en dos estados: libre y unida a su proteína de unión, C4b del complemento. La forma libre supone el 30- 40 % de la proteína S total y es la que actúa como cofactor de la PCa (Gandrille, 2000).

El déficit de proteína S es una condición autosómica dominante debido a mutaciones en el gen PROS1, situado en el cromosoma 3. Se han descrito al menos 131 mutaciones diferentes responsables de este déficit. La mayoría de los individuos son heterocigóticos, aunque se han descrito casos muy raros de individuos homocigóticos o heterocigotos compuestos, que presentan características clínicas mucho más graves (Gandrille, 2000).

La prevalencia es difícil de establecer debido a la variabilidad de los niveles de proteína S entre diferentes individuos, el uso de diferentes métodos diagnósticos y la falta de un umbral claro por debajo del cual el diagnóstico sea definitivo. Se estima que su déficit alcanza una frecuencia en la población general del 0.03- 1.3% (Paidas, Ku & Arkel, 2004a)

El déficit de proteína S se puede clasificar según el fenotipo observado en los sujetos, que no está relacionado con la gravedad. Se puede subdividir

según si la anomalía afecta el nivel total de la proteína S, el nivel libre y / o la funcionalidad de la proteína S:

- Tipo I: reducción de la proteína S total y libre.
- Tipo II: se caracteriza, por niveles normales de proteína S, pero incapaz de realizar su acción como cofactor de la proteína C. Conocido como déficit cualitativo, es poco frecuente.
- Tipo III: niveles normales de proteína S total, pero disminución de la concentración de proteína S libre (Gandrille, 2000).

Los niveles totales de proteína S cambian con la edad, pero los niveles de proteína S libre son más constantes. Existen otras situaciones en las que se ha observado un déficit de proteína S:

- Embarazo
- Anticoncepción hormonal oral
- Coagulación intravascular diseminada
- Tromboembolismo agudo
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Enfermedad hepática (D'Angelo, Vigano, Esmon & Comp, 1988)

### **Déficit de proteína C**

La proteína C es una glicoproteína de síntesis hepática, vitamina K dependiente y, como se ha expuesto, su función es modular la generación de trombina al inactivar a los factores V y VIII activados.

El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 2. La transmisión es autosómica dominante, siendo la mayoría de los pacientes heterocigotos.; la forma homocigota es muy rara y produce una púrpura fulminante. Se han descrito más de 160 mutaciones y su prevalencia en la población general es del 0.2 al 0.5% (Reitsma, 1997). Este déficit también aumenta el riesgo de trombosis (Martinelli et al., 1998).

Existen 2 tipos de déficit de proteína C:

- Tipo I: donde se produce una disminución de los niveles de proteína C.
- Tipo II: presenta niveles normales, pero con actividad reducida (Paidas et al., 2004a)

También se han observado deficiencias adquiridas:

- Hepatitis agudas o crónicas y cirrosis hepática
- Tratamientos con antagonistas de la vitamina K
- Coagulación intravascular diseminada
- Infecciones agudas
- Distrés respiratorio del adulto
- Postoperatorios (Esnaola-Rojas, 1999).

### **Déficit de antitrombina**

La antitrombina es una glicoproteína vitamina K independiente que constituye un componente básico del sistema anticoagulantes, actuando como principal inhibidor de la trombina y otros factores: factor Xa y factor IXa (Páramo., 2009), (O'Riordan & Higgins, 2003).

Hay dos isoformas de antitrombina: la forma activa, que supone el 90-95% y la forma inactiva, cuyo papel fisiológico exacto queda por determinar, aunque se sabe que presenta una mayor afinidad por la heparina (Patnaik & Moll, 2008).

El déficit de antitrombina fue descrito por primera vez en 1965 por Olav Egeberg en una familia escandinava en la que varios miembros habían presentado tromboembolismo venoso. La herencia es autosómica dominante con penetrancia variable. No hay predilección según sexo, raza o etnia. Se han identificado múltiples mutaciones, deleciones e inserciones en el gen que codifica la proteína (SERPINC1) y que pueden dar lugar a esta condición. Los déficits hereditarios se pueden dividir en dos tipos:

- Tipo I: déficit cuantitativo, en el que existe una disminución de los niveles circulantes y de su actividad.
- Tipo II: déficit cualitativo, en el que existe una disminución de su funcionalidad. Éste se clasifica a su vez según la ubicación de la mutación; afectando al sitio de unión de la heparina (HBS), el sitio reactivo (RS) o ambos (PE, pielotropic effect).

La mayoría de los casos son heterocigóticos, ya que la homocigosidad es muy rara y casi siempre produce muerte intrauterina. La prevalencia es de 1/500 a 1/5000, y consiste principalmente de deficiencias de tipo II, mientras que en pacientes sintomáticos el tipo I representa hasta un 80% de todos los casos (Patnaik & Moll, 2008), (Orlando, Heylen, Lissens & Jochmans, 2015).

Los déficits adquiridos incluyen los siguientes:

- Disminución de la síntesis de antitrombina: cirrosis hepática.

- Aumento de pérdidas: síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteína...

- Mayor consumo / inactivación: sepsis con coagulación intravascular diseminada, quemaduras, politraumatizados, enfermedad veno-oclusiva hepática, microangiopatías trombóticas, cirugía de derivación cardiopulmonar, hematomas grandes, tumores metastásicos...

- Déficit inducido por tratamientos: L-asparaginasa, heparina...(Patnaik & Moll, 2008).

## Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se origina en el metabolismo de la metionina contenida en las proteínas de la dieta. Normalmente circula en el plasma a concentraciones de 5 a 16  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . Es una molécula muy agresiva para el endotelio arterial y en condiciones fisiológicas normales su eliminación se realiza de forma eficiente a través de 2 rutas metabólicas principales, que evitan el aumento de sus concentraciones plasmáticas. Estas dos rutas metabólicas son la transulfuración y la remetilación. En la primera, la homocisteína se condensa con la serina, para dar cistationina y cisteína, proceso en el que intervienen la enzima cistationina- $\beta$ - sintetasa y la vitamina B6 como cofactor. En la segunda, la homocisteína es remetilada por un mecanismo íntimamente asociado a los folatos en el que participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S metiltransferasa (MTHFR), que es activada por la vitamina B12. La concentración de la homocisteína plasmática total es la suma de las concentraciones de homocisteína unida a proteínas (el 80% del total) y la libre. Por tanto, la

hiperhomocisteinemia puede producirse tanto por defectos de los enzimas implicados en dicho metabolismo cómo por déficits de las coenzimas necesarias, además de otras muchas causas (Tabla 2). Destacar que otra de las coenzimas que intervienen en estas reacciones es el ácido fólico. La relación entre el ácido fólico y la homocisteína es hiperbólica, por lo que en los individuos con concentraciones altas de ácido fólico la hiperhomocisteinemia es rara (Sala, 2001). Mencionar en este sentido que la mayoría de las embarazadas toman suplementos de ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural.

Tabla 2

*Factores asociados a la hiperhomocisteinemia*

Mutaciones de los enzimas esenciales	Enfermedades	Déficit nutricionales	Fármacos
MTHFR (C677T)	Insuficiencia renal	Folato	Metotrexato
Cistationina beta-sintasa	Psoriasis severa	Vitamina B12	Fenitoína
Metionina sintasa	Cáncer, leucemia linfoblástica aguda	Vitamina B6	Carbamazepina
Edad/sexo	Lupus eritematoso sistémico		Anticonceptivos orales con estrógenos
Menopausia	Diabetes mellitus		Colestipol, colestiramina, ácido nicotínico
Tabaquismo	Trasplante de órganos		Ciclosporina
Inactividad física	Respuesta de fase aguda		

La causa más frecuente de hiperhomocisteinemia es la causada por la mutación en el gen que codifica la metilen-tetrahidrofolato-reductasa, imprescindible en la transformación de la homocisteína en metionina, que da como resultado una forma termolábil de la enzima, de menor efectividad. El gen que codifica para esta variante contiene una sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677 (C677T). Este trastorno es autosómico recesivo (Harmon et al., 1996). La homocigosidad de este polimorfismo está presente en 10-16% de los europeos (Lockwood, Wendel & Silverman, 2013). La homocigosis para el polimorfismo C677T de la MTHFR puede dar lugar a niveles ligeramente elevados de homocisteína plasmática, sin embargo no parece aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, al igual que el polimorfismo A1298C de la MTHFR (Domagala, Adamek, Nizankowska, Sanak & Szczeklik, 2002).

## Condiciones trombofílicas de significado incierto

### Niveles elevados de PAI-1:

El significado de la elevación del antígeno o actividad del PAI-1 o la presencia del polimorfismo 4G/4G del PAI-1 no está clara, su asociación con eventos tromboembólicos o complicaciones durante la gestación no está demostrada (Paidas, Ku, Langhoff-Roo & Arkel, 2005a).

### Déficit de proteína Z:

La proteína Z es una proteína plasmática dependiente de vitamina K que sirve como un cofactor de una proteasa inhibidora del factor Xa. Esta proteína aumenta rápidamente durante los primeros meses de vida y posteriormente lo hace de forma más lenta hasta alcanzar su nivel basal en la pubertad. Parece que su déficit influye en el fenotipo protrombótico en pacientes con factor V de Leiden, también se han descrito niveles plasmáticos bajos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos; aunque por otra parte otros relacionan este déficit con una tendencia a la hemorragia. Se ha relacionado con complicaciones durante la gestación (Paidas et al., 2005a) (Paidas et al., 2005b)

## CAMBIOS HEMATOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

El embarazo normal se asocia con cambios en todos los aspectos de la hemostasia, con aumentos de varios factores de la coagulación y cambios en los sistemas naturales de anticoagulación y fibrinólisis, en la medida en que el efecto procoagulante se convierte en dominante.

Estos cambios se producen para que sea posible afrontar los desafíos hemostáticos producidos en la gestación, tales como hemorragia en el momento de la implantación y placentación y en el tercer estadio del trabajo de parto, aunque también requiere el mantenimiento de una circulación fluida útero-placentaria.

Mantener por tanto equilibrio hemostático durante el embarazo requiere alteraciones tanto en la coagulación uterina local como sistémica, incluyendo el aumento de las concentraciones de la mayoría de los factores de coagulación, la disminución de las concentraciones de algunos de los anticoagulantes naturales y la disminución de la actividad fibrinolítica (Lockwood et al., 2007) (Bremme, 2003) (Uchikova EH & Ledjev, 2005) (Tabla 3).

Tabla 3

*Cambios hemostáticos en el embarazo*

	Aumentan	Disminuyen	Sin cambios
Procoagulantes	I, II, V, VII, VIII, IX, X, XII, FvW	XI, XIII	
Anticoagulantes		AT III, PS	PC
Sistema fibrinolítico	TAFI, PAI-1 Y 2	t-PA	
Marcadores de activación de la coagulación	Fibrina, dímero D, TAT		
Cambios Locales	TF, PAI-1	t-PA, endotelina-1	

*Nota:* AT, antitrombina; PS, proteína S, PC, proteína C, TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina; PAI1-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1 y 2; t-PA, activador tisular del plasminógeno; TAT, complejos trombina-antitrombina; TF, factor tisular.

## Cambios locales

La capa decidual del útero juega un papel crucial en la prevención de la hemorragia durante la implantación, la placentación y la tercera etapa del parto.

Las células estromales endometriales humanas decidualizadas, inducidas por progesterona, aumentan la expresión del factor tisular (TF) y PAI-1, y forman una envoltura hemostática que protege contra la hemorragia durante la invasión de los capilares endometriales por los citotrofblastos y la remodelación vascular. Como se ha expuesto previamente, el TF es el iniciador primario de la hemostasia mediante la generación de fibrina, mientras el PAI-1 en última instancia disminuye la fibrinólisis, al inhibir a los activadores tisulares del plasminógeno. Durante la invasión profunda de la decidua, los citotrofblastos rompen y remodelan arterias espirales y arteriolas para producir

vasos de alta conductancia. Cuando esta invasión se desarrolla de forma superficial y no adecuada, da lugar a una transformación vascular incompleta y a una unidad fetoplacentaria mal perfundida; esto se asocia a preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, además estas arterias espirales mal transformadas pueden dar lugar a una hemorragia decidual que puede llevar a un desprendimiento de placenta, pudiendo causar muerte fetal o parto pretérmino (Lockwood et al., 2007) (Schatz, Guzeloglu-Kayisli, Arlier, Kayisli & Lockwood, 2016).

### **Cambios en las plaquetas**

La trombocitopenia gestacional es la causa más común de trombocitopenia en mujeres embarazadas y representa aproximadamente el 75% de todos los casos. Ocurre en aproximadamente el 10% de las gestantes.

El embarazo normal se asocia con una caída fisiológica de las plaquetas. La razón de esta disminución es desconocida, aunque puede estar en relación con la hemodilución existente, una disminución de la producción o aumento de la destrucción de plaquetas. Esta caída en algunas gestantes sanas alcanza nivel de trombocitopenia leve, que se hace evidente a mitad del segundo y durante el tercer trimestre. Aunque no hay un nivel mínimo bien establecido para la trombocitopenia gestacional, la mayoría de los expertos coinciden en que este diagnóstico es menos probable cuando el recuento cae por debajo de 70000 (McCrae, 2010).

## Cambios en procoagulantes

Durante el embarazo, aumentan significativamente las concentraciones de algunos factores de la coagulación, tales como, la protrombina (factor II), V, VII, VIII, IX, X, XII y el factor de von Willebrand. Además hay un pronunciado aumento de los niveles de fibrinógeno, que aumenta hasta dos veces sus niveles durante la gestación. El factor de von Willebrand y el factor VIII se elevan de forma más tardía, con niveles máximos en la gestación a término; al igual que el factor XII, aunque el aumento de éste no es tan significativo. En contraste, los niveles del factor XI y XIII tienden a disminuir en el embarazo, aunque el efecto neto de estos cambios es el aumento de la capacidad de producción de trombina. Este potencial trombótico es exacerbado por la estasis venosa en las extremidades inferiores debido a la compresión de la vena cava inferior y venas pélvicas por el útero grávido, así como un aumento de la capacitancia de las venas profundas que se debe al incremento de las concentraciones circulantes de estrógeno y a la producción local de prostaciclina y óxido nítrico (Clark, 1998) (Hellgren, 2003).

## Cambios en sistemas anticoagulantes

También durante la gestación normal se observan cambios significativos en los sistemas naturales de anticoagulación.

En general, los niveles de proteína C se mantienen estables durante la gestación (Clark, 1998) (Hellgren, 2003).

Los niveles antitrombina (AT) disminuyen un 20% respecto al nivel basal durante la gestación. Además, tras el parto, los niveles de AT disminuyen hasta

un 30% por debajo del nivel basal, alcanzando la máxima caída aproximadamente 12 horas después del parto y volviendo a la línea de base 72 horas después del parto (James, Rhee, Thames & Philipp, 2014)

Sobre la proteína S, se produce una disminución progresiva de sus niveles durante la gestación. La proteína S se encuentra en el plasma de 2 formas: la proteína S libre, funcionalmente activa, y unida a la proteína fijadora de complemento 4B (molécula transportadora de proteína S) que es inactiva. La concentración de esta molécula transportadora aumenta durante la gestación, y ésta es una de las causas de la disminución de la concentración de proteína S en la gestación.

Durante el embarazo, también se produce un aumento de la resistencia a la proteína C activada. Este aumento se correlaciona positivamente los cambios en el factor VIII, V, IX y X; a su vez parece tener una relación inversa con los cambios en la proteína S (Lockwood et al., 2007) (Clark, 1998) (Hellgren, 2003) (O'Riordan & Higgins, 2003).

En cuanto a la concentración de la proteína Z, los estudios existentes muestran resultados contradictorios, mientras que en un estudio transversal se demostró un descenso en sus niveles a medida que avanzaba el embarazo otro informó que las concentraciones aumentaban un 20% desde el primer trimestre hasta el parto y que después del mismo (entre 6 y 12 semanas) se producía un descenso de la concentración con retorno a los niveles normales, probablemente para equilibrar el aumento de los factores de coagulación y así proteger a las gestantes de la trombosis (Quack Loetscher, Stiller, Roos & Zimmermann, 2005) (Paidas et al., 2005b).

## Sistema fibrinolítico

La actividad fibrinolítica plasmática se reduce durante el embarazo y el parto, volviendo a la normalidad poco después del parto. La actividad de los inhibidores fibrinolíticos aumenta, incluyendo el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) y los inhibidores del activador del plasminógeno-1 y 2 (PAI-1 y PAI-2), siendo más marcado el aumento de la concentración de PAI-1, que aumenta hasta 3 y 4 veces su nivel basal durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas de PAI-2 (producidas en el tejido placentario) generalmente se vuelven detectables en mujeres embarazadas. El activador tisular del plasminógeno (t-PA) disminuye en el embarazo. Esto se debe al aumento del PAI-1 y PAI-2 (Bremme, 2003) (O'Riordan & Higgins, 2003)

## Marcadores activación de la coagulación

Asimismo los marcadores de la activación de la coagulación aumentan en el embarazo normal, lo que se refleja en el incremento de la actividad de la trombina, las concentraciones de fibrina soluble, los complejos entre trombina y antitrombina (TAT) y el dímero D (con lo cual este parámetro carece de utilidad para evaluar la probabilidad de tromboembolismo venoso durante el embarazo) (Bremme, 2003) (O'Riordan & Higgins, 2003) (Bremme, Östlund, Almqvist, Heinson & Blomback, 1992).

Debido a lo expuesto anteriormente, el potencial trombogénico de las trombofilias aumenta durante la gestación. En el embarazo, estos trastornos han sido estrechamente asociados con tromboembolismos venosos (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar); y también numerosos autores

describen su relación con complicaciones obstétricas, tales como, aborto, muerte fetal anteparto, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPP), preeclampsia (PE) y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), ya que cabría pensar que la circulación útero-placentaria sería vulnerable a los efectos de las trombofilias hereditarias. Sin embargo, la mayoría de los estudios se basan en los cambios que se producen en la circulación periférica y los estudios histopatológicos de las placentas de gestantes con dichas complicaciones muestran resultados contradictorios (O'Riordan & Higgins, 2003) (Franco et al., 2011). Es por esto que, como se expondrá en el siguiente punto, no se ha establecido un vínculo causal definitivo.

## LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS Y RESULTADOS

### ADVERSOS DEL EMBARAZO

Son numerosos los autores que han relacionado las trombofilias hereditarias con complicaciones obstétricas tales como aborto temprano, pérdida fetal, preeclampsia, desprendimiento de placenta y restricción del crecimiento intrauterino.

Como se ha explicado anteriormente, los cambios hemostáticos producidos en la gestación, hacen que el embarazo sea un estado protrombótico. Este estado de hipercoagulabilidad sumado a una trombofilia hereditaria hace que aumente el potencial trombogénico de ésta.

No se ha podido establecer un vínculo causal definitivo entre las trombofilias hereditarias y los resultados adversos del embarazo. La mayoría de los estudios disponibles son pequeños estudios de casos y controles y de cohortes con poblaciones heterogéneas que con frecuencia han dado resultados contradictorios. Uno de los factores que más ha influido en la posibilidad de una homogeneidad es la inadecuada definición de las diferentes complicaciones gestacionales. En este sentido destacar que existe una falta de cohesión entre los diferentes estudios en cuanto al percentil utilizado para definir el RCIU. Cuando la complicación es la PE no siempre especifican si es precoz o tardía, leve o severa. Sobre los abortos, no siempre se establecen resultados acorde con el número de abortos o la semana de embarazo en la que se incluyen las pacientes en un estudio, ni informan de la presencia o no de embrión con actividad cardíaca positiva, etc...

Kupfermanc et al. (1999) realizaron un estudio de casos y control para evaluar si las complicaciones obstétricas como la preeclampsia severa, el desprendimiento de placenta, el retraso del crecimiento fetal y la muerte fetal se asociaban con una mayor frecuencia de mutaciones trombofílicas. Para ello, estudiaron la presencia de FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina y el polimorfismo C677T de la MTHFR en 110 mujeres con una de las complicaciones obstétricas mencionadas anteriormente y 110 mujeres con uno o más embarazos normales. Dos a tres meses después del parto también evaluaron el déficit de proteína S, C y antitrombina III y la presencia de anticuerpos anticardiolipina. Encontraron los siguientes resultados: detectaron la presencia del FVL en 22 de las mujeres con complicaciones obstétricas y en 7 de las mujeres con embarazos normales (20% y 6%, respectivamente,  $p = 0,003$ ); 24 mujeres con complicaciones en comparación con 9 sin complicaciones fueron portadoras homocigóticas de la mutación C677T de la MTHFR (22% y 8% respectivamente,  $p = 0,005$ ). La mutación G20210A en el gen de la protrombina se encontró en 11 mujeres con complicaciones en comparación con 3 sin complicaciones (10 % y 3% respectivamente,  $p = 0,03$ ). En total, 57 mujeres con complicaciones obstétricas tuvieron una mutación trombofílica, en comparación con 19 mujeres con embarazos normales (52% y 17% respectivamente,  $p < 0,001$ ). Se detectaron también déficit de proteína S, proteína C y antitrombina III y anticuerpos anticardiolipina en otras 14 mujeres con complicaciones, en comparación con 1 mujer con un embarazo normal (13% y 1% respectivamente,  $p < 0,001$ ). Concluyeron que las mujeres con complicaciones obstétricas graves tienen una mayor incidencia de trombofilias heredadas y adquiridas que las predisponen a la trombosis.

Lindqvist et al. (1999) publicaron un estudio prospectivo en Malmö (Suecia) para determinar la prevalencia del FVL en una gran serie de mujeres embarazadas (n=2480) y conocer sus consecuencias obstétricas. Las variables resultado fueron la tasa de tromboembolismo venoso (TEV), la pérdida de sangre intraparto y la prevalencia de complicaciones del embarazo (pérdida fetal, preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino). La prevalencia general del FVL fue del 11% (270/2480). El subgrupo que presentaba la mutación no difirió significativamente del subgrupo que no la presentaba en cuanto a complicaciones del embarazo, pero se caracterizó por un riesgo 8 veces mayor de TEV (3/270 frente a 3/2210), una menor tasa de hemorragia intraparto (3,7% frente a 7,9%,  $p = 0,02$ ) y menor pérdida sanguínea intraparto (340 ml frente a 361 ml,  $p = 0,04$ ); por lo que concluyeron que a pesar de la alta prevalencia de la mutación en la serie de gestantes estudiada su presencia no estaba relacionada con el resultado adverso del embarazo.

Alfirevic, Roberts y Martlew (2002) publicaron un metaanálisis cuyo objetivo fue determinar si las trombofilias hereditarias y adquiridas estaban asociadas con complicaciones obstétricas adversas. Realizaron una revisión sistemática incluyendo estudios en los que se había evaluado la presencia de trombofilia en mujeres con complicaciones graves del embarazo (prevalencia de trombofilia en mujeres con preeclampsia / eclampsia severa, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino o muerte fetal inexplicada). En comparación con los controles, el desprendimiento placentario se asoció con más frecuencia a la mutación del FVL homocigótica y heterocigótica, a la mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigótica, a la hiperhomocisteinemia y a la presencia de anticuerpos

anticardiolipina IgG. Las mujeres con preeclampsia / eclampsia presentaban con más frecuencia la mutación de FVL heterocigótica, la mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigótica, la mutación C677T de la MTHFR homocigótica, déficit de proteína C y S y resistencia a la proteína C activada en comparación con los controles. La muerte fetal no explicada, comparada con los controles, se asoció con más frecuencia a la mutación heterocigótica del FVL, déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada y anticuerpos anticardiolipina IgG o anticoagulante lúpico. Las mujeres con retraso de crecimiento intrauterino tuvieron una mayor prevalencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, la mutación C677T de la MTHFR homocigótica, déficit de proteína S o anticuerpos anticardiolipina IgG que los controles. Hubo una gran heterogeneidad en la prevalencia de trombofilia entre los estudios. Concluyeron que las mujeres con resultados adversos del embarazo tenían más probabilidades de tener una prueba de trombofilia positiva, pero que los estudios publicados hasta ese momento eran demasiado pequeños para evaluar adecuadamente el verdadero tamaño de la asociación. No recomendaron detección de trombofilia hasta que no se demostrase que la tromboprolifaxis durante el embarazo mejoraba el resultado perinatal.

Dudding y Attia (2004) publicaron los resultados de un metaanálisis realizado para evaluar la asociación entre los resultados adversos del embarazo (aborto involuntario de primer o segundo trimestre, muerte fetal intrauterina, preeclampsia, retraso del crecimiento fetal o desprendimiento de placenta) y el FVL materno. Encontraron que para la pérdida fetal en el segundo y tercer trimestre, hubo un aumento del riesgo: OR 2,4 (1,1-5,2; IC

95%) para la pérdida fetal aislada (no recurrente) del tercer trimestre; y una OR 10.7 (4.0-28.5; IC 95%) cuando se trataba de 2 o más pérdidas fetales en el segundo o tercer trimestre. El FVL se asocia con un aumento del riesgo de preeclampsia grave de 2,9 veces (2,0-4,3; IC 95%) y un aumento del riesgo de retraso de crecimiento fetal de 4,8 veces (2,4-9,4; IC 95%).

Dizon et al. (2005) realizaron un estudio de cohorte cuyo objetivo principal fue determinar prospectivamente el riesgo de tromboembolismo venoso relacionado con el embarazo entre mujeres portadoras del FVL sin antecedentes personales de tromboembolismo. En segundo lugar trataron de evaluar el impacto que tenían las portadoras del FVL (tanto heterocigotas como homocigotas) y portadoras de otras trombofilias sobre el riesgo de resultados adversos en el embarazo (pérdida gestacional, preeclampsia, restricción del crecimiento o desprendimiento de placenta). Para ello reclutaron a gestantes de 13 centros antes de la semana 14 de embarazo (gestantes con embarazo único y sin antecedentes de tromboembolismo). Se comprobó la presencia de la mutación en cada una tras el parto o aborto. Como se ha expuesto, el resultado primario, fue la incidencia de tromboembolismo, pero en un análisis secundario compararon a las mujeres portadoras de la mutación de FVL sola (con o sin resistencia a proteína C activada) con aquellas que presentaban otras trombofilias, únicas o combinadas (déficit de proteína C, proteína S y antitrombina, resistencia a proteína C activada, anticoagulante lúpico positivo, mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota u homocigota y homocigotas para las mutación C677T de la metilen-tetrahidrofolato-reductasa) y con controles sin trombofilia. No se observaron diferencias en los resultados adversos del embarazo entre las portadoras del FVL, las portadoras

de los otros trastornos descritos y los controles. Que las gestantes presentasen la mutación del con FVL no se asoció con un aumento de la pérdida del embarazo, preeclampsia, desprendimiento de placenta o recién nacidos pequeños para la edad gestacional (que se definió como un peso al nacer inferior al percentil 10 según las curvas de crecimiento específicas de género y raza).

Robertson et al. (2006) realizaron una revisión sistemática para determinar el riesgo de TEV y resultados adversos del embarazo asociados con trombofilia en el embarazo. También se evaluaron la efectividad de las intervenciones profilácticas durante el embarazo. Incluyeron 79 estudios en la revisión.

En cuanto a la pérdida precoz del embarazo, fue evaluada por veinticinco estudios (n = 7167) que mostraron las siguientes asociaciones: FVL homocigotas OR 2,71 ( 1,32–5,58; IC 95%), FVL heterocigotas OR 1,68 (1,09-2,58; IC 95%), heterocigotas para la mutación del gen de la protrombina OR 2,49 (1,24 - 5,00; IC 95%), anticuerpos anticardiolipina OR 3,40 (1,33 - 8,68; IC 95%), anticoagulante lúpico OR 2,97 (1,03 - 8,56; IC 95%), resistencia a la proteína C adquirida OR 4,04 (1,67 - 9,76; IC 95%) e hiperhomocisteinemia OR 6,25 (3,7 - 28,42; IC 95). Cuando realizaron un análisis por separado entre la pérdida precoz del embarazo, la pérdida recurrente del embarazo en el primer trimestre y la pérdida de un solo embarazo en el segundo trimestre, encontraron que las portadoras del FVL (tanto homocigotas como heterocigotas) tenían mayor riesgo de pérdida del embarazo en el segundo en comparación con el primer trimestre (OR 4,12; IC del 95% 1,93- 81 y OR 1,91; IC del 95% 1,01-3). Hubo evidencia de heterogeneidad en el análisis de la

pérdida recurrente del primer trimestre ( $P = 0,001$ ). El riesgo de pérdida no recurrente en el segundo trimestre en las portadoras heterocigotas de la mutación del gen de la protrombina fue mayor en comparación con la pérdida recurrente del primer trimestre: OR 8,60; IC 95% 2,18-33,95 vs OR 2,70; IC 95% 1,37-5,35. La resistencia a la proteína C activada adquirida se asoció con un mayor riesgo de pérdida recurrente de embarazo en el primer trimestre (OR 2,60; IC 95% 1,21-5,59) frente a la pérdida no recurrente en el segundo trimestre (OR 1,59; IC 95% 0,19–13,44), sin embargo el riesgo de éste último no fue significativo.

Los datos relativos a la pérdida tardía del embarazo se tomaron de 15 estudios ( $n = 4038$ ), observándose asociaciones significativas en las portadoras del FVL (OR 2,06; IC 95%: 1,10-3,86), mutación heterocigota del gen de la protrombina (OR 2,66; IC 95%: 1,28-5,53), déficit de proteína S (OR 20,09; IC 95%: 3,70-109,15) y anticuerpos anticardiolipina (OR 3,30; IC 95%: 1,62-6,70) (Fig. 6).

Se evaluó el riesgo de preeclampsia en gestantes con trombofilia a través de 25 estudios ( $n = 11.183$ ). El riesgo de preeclampsia se asoció significativamente con el FVL (OR 2,19; IC 95%: 1,46-3,27), mutación del gen de la protrombina heterocigótica (OR 2,54, IC 95%: 1,52-4,23), homocigosidad del polimorfismo C667T de la MTHFR (OR 1,37; IC 95%: 1,07-1,76), anticuerpos anticardiolipina (OR 2,73; IC 95%: 1,65-4,51) e hiperhomocisteinemia (OR 3,49; IC 95 % CI: 1,21–10,11).

Hubo 7 estudios ( $n = 922$ ) que evaluaron la asociación entre trombofilia y desprendimiento placentario. En general, la presencia de trombofilia se asoció

con un aumento del riesgo de desprendimiento de placenta, pero sólo se observaron asociaciones significativas con el FVL (OR 4,70; IC 95%: 13-19,59) y la mutación heterocigota del gen de la protrombina (OR 7,71; IC 95%: 3,01 – 19,76).

Para evaluar la asociación con el RCIU se incluyeron 5 estudios (n = 195). Hubo una tendencia general de aumento del riesgo de RCIU en mujeres embarazadas con trombofilia; sin embargo, basándose en los datos de uno de los estudios se observó una asociación significativa sólo con los anticuerpos anticardiolipina (OR 6,91; IC 95%: 2,70-17,68).

Los autores concluyeron que a pesar del aumento del riesgo relativo, el riesgo absoluto de TEV y los resultados adversos en el embarazo sigue siendo bajo y que eran necesarios ensayos controlados en cuanto a la intervención antitrombótica para prevenir estas complicaciones.

Clark, Walker, Govan, Wu y Greer (2008) publicaron un estudio prospectivo diseñado para conocer el impacto del FVL y el sistema de grupos sanguíneos ABO- Rh en la hemorragia asociada al embarazo o complicaciones del embarazo relacionadas con eventos trombóticos. Éstas complicaciones gestacionales fueron: Preeclampsia, aborto espontáneo (previo a las 24 semanas de gestación), muerte fetal (pérdida  $\geq$  24 semanas), restricción del crecimiento intrauterino ( $<$  percentil5) y muerte neonatal. En este estudio no se encontraron asociaciones entre ser portadora del FVL y la PE, pérdida fetal y RCIU. Sin embargo si se observó un mayor riesgo de muerte neonatal en portadoras del FVL (OR: 14,79; IC 95%: 2,71-80,74). Hubo 8 casos de muerte neonatal de los cuales 2 madres eran portadoras de FVL, aunque en ambos

casos se presentaron otras anomalías: un caso fue un parto prematuro a las 23 semanas y el otro un recién nacido con hipoplasia pulmonar.

Said et al. (2010) publicaron los resultados de un estudio de cohorte prospectivo cuyo objetivo era evaluar la asociación entre 5 trombofilias hereditarias (factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, polimorfismos de la MTHFR C677T y A1298C y polimorfismo de la trombomodulina) y resultados adversos en la gestación (preeclampsia severa, restricción del crecimiento fetal menor del percentil 5, desprendimiento placentario, muerte fetal o muerte neonatal). La población reclutada constaba de 2034 mujeres nulíparas sanas. Encontraron que las portadoras de la mutación del gen de la protrombina tenían una OR: 3,58 (IC 95% 1,20-10,61,  $p = 0,02$ ) para el desarrollo de los eventos obstétricos descritos, mientras que las portadoras homocigotas del polimorfismo MTHFR 1298 tuvieron una OR: de 0,26 (IC del 95%: 0,08-0,86,  $p = 0,03$ ). Ninguno de los otros polimorfismos estudiados mostró una asociación significativa con el desarrollo del resultado primario en esta cohorte de mujeres. Concluyeron por tanto que la mutación del gen de la protrombina confiere un mayor riesgo para el desarrollo de resultados adversos del embarazo en mujeres nulíparas asintomáticas, mientras que la homocigosidad para el polimorfismo 1298 de la MTHFR puede proteger contra estas complicaciones. La mayoría de las mujeres asintomáticas portadoras de alguna de las trombofilias estudiadas no presentan estas complicaciones en la gestación.

Silver et al. (2010) realizaron un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico y evaluaron la frecuencia de la mutación del gen de la protrombina y compararon las complicaciones obstétricas entre las mujeres que

presentaban y las que no la mutación. Publicaron sus resultados en 2012 y hallaron que las portadoras tuvieron tasas similares de pérdida gestacional, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta en comparación con las no portadoras, por lo que concluyeron que no había asociación entre la mutación de la protrombina G20210A y los eventos obstétricos estudiados en una cohorte de bajo riesgo.

Rodger et al. (2014a) publicaron los resultados de un estudio de cohorte prospectivo cuyo objetivo era determinar si el FVL o la mutación del gen de la protrombina se asociaban con complicaciones del embarazo mediadas por placenta: pérdida del embarazo (aborto involuntario o pérdida fetal), pequeño para la edad gestacional (peso al nacimiento menor al percentil 10), preeclampsia y desprendimiento placentario. Sobre los resultados, en el análisis primario, el FVL y / o la mutación G20210A del gen de la protrombina se asociaron con un riesgo relativo de 1,04 (IC 95%, 0,81-1,33). En los análisis secundarios con cada una de las complicaciones del embarazo consideradas por separado, no se encontró asociación entre FVL y / o mutación G20210A del gen de la protrombina y cualquier resultado. Por ello concluyeron que los portadores de FVL o la mutación G20210A del gen de la protrombina no presentaban un riesgo significativamente mayor de estas complicaciones del embarazo.

### **Pérdida fetal y aborto**

Existen numerosas publicaciones en la literatura sobre la asociación entre la trombofilia hereditaria materna y el aborto espontáneo recurrente y la pérdida y muerte fetal, sin que se haya encontrado un vínculo causal definitivo

y con resultados contradictorios. Mientras que existen meta-análisis y estudios retrospectivos de cohortes y casos- control que han informado sobre una asociación entre trombofilias hereditarias y la pérdida del embarazo, la mayoría de estudios de cohorte prospectivos no han encontrado ninguna asociación.

En primer lugar habría que considerar la definición de aborto-pérdida gestacional recurrente. Aunque clásicamente se definía la pérdida gestacional recurrente como la pérdida de tres o más embarazos consecutivos, actualmente no existe consenso con esta definición entre las sociedades en lo referente al número de pérdidas o edad gestacional incluida en las distintas definiciones. La Sociedad Española de fertilidad (SAF) (Fábreres & Peñarrubia, sociedad española de fertilidad, s.f.) define el aborto recurrente como la pérdida espontánea de dos o más gestaciones. La sociedad americana de medicina reproductiva (ASMR) (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013) define la pérdida gestacional recurrente como la pérdida de dos o más gestaciones (gestaciones clínicamente documentadas por ecografía o examen histológico), destacando que esta sociedad no hace referencia en su definición a la edad gestacional en la que se da la pérdida. Sin embargo aun existen importantes sociedades como la Royal College of Obstetricians & gynaecologists (RCOG) que son más restrictivas en su definición y que define el aborto recurrente como la pérdida de tres o más gestaciones consecutivas desde el momento de la concepción hasta la semana 24 de gestación (Regan, Backos & Rai, 2011). El mecanismo de las pérdidas recurrentes del embarazo es multifactorial, siendo las anomalías cromosómicas la causa más frecuente (Sugiura-Ogasawara, Ozaki & Suzumori, 2014) (Stephenson, Awartani & Robinson, 2002) (Practice Committee of the

American Society for Reproductive Medicine, 2012). Es por ello que en el caso de mujeres portadoras de trombofilias, si no se conoce el cariotipo del aborto se puede sobreestimar la trombofilia como causa de la pérdida.

En cuanto a las publicaciones, los resultados sobre la relación entre trombofilias y pérdidas gestacionales son contradictorios (Lindqvist et al., 1999) (Dudding & Attia, 2004) (Dizon et al., 2005) (Said et al., 2010) (Silver et al., 2010).

Preston et al. (1996) estudiaron 1384 mujeres inscritas en la Cohorte Europea Prospectiva sobre Trombofilia (EPCOT), y analizaron las frecuencias de aborto espontáneo (definida como pérdida fetal a las 28 semanas de gestación o antes) y de muerte fetal (pérdida fetal después de 28 semanas de gestación) conjuntamente y por separado. Encontraron que riesgo de pérdida fetal se incrementó en mujeres con trombofilia (OR 1,35, IC 95% 1,01-1,82). La OR fue mayor para fetos muertos que para abortos espontáneos (3,6 [1,4-9,4] vs 1,27 [0,94-1,71]). La OR más alta para muerte fetal se presentó en mujeres con defectos combinados (14,3 [2,4-86,0]) en comparación con el déficit de antitrombina (5,2 [1,5-18,1]), déficit de proteína C (2,3 [0,6-8,3]), déficit de proteína S (3,3 [1,0-11,3]) y FVL (2,0 [0,5-7,7]). Las OR correspondientes a abortos espontáneos en estos subgrupos fueron 0,8 (0,2-3,6), 1,7 (1,0-2,8), 1,4 (0,9-2,2), 1,2 (0,7-1,9) y 0,9 (0,5-1,5) respectivamente. Así concluyeron que las mujeres con trombofilia hereditaria, especialmente aquellas con defectos combinados o deficiencia de antitrombina, tenían un mayor riesgo de pérdida fetal (principalmente de muerte fetal). Para el resto de casos los resultados no fueron significativos.

Martinelli et al. (2000) realizaron un estudio de caso y control y comprobaron que el riesgo de muerte fetal (después de la semana 20 de gestación) era 3 veces mayor si la paciente era portadora del FVL o de una mutación en el gen de la protrombina. El riesgo relativo de las portadoras del FVL fue de 3,2 (IC 95%: 1- 1,09) y el de las portadoras de una mutación del gen de la protrombina fue de 3,3 (IC 95%: 1,1- 10,3). También, en un estudio posterior (Martinelli, Taioli, Cetin & Mannucci, 2002), evaluaron abortos tardíos recurrentes y observaron que el FVL estaba presente en el 28,6% de las pacientes con antecedente de este evento.

Hefler et al. (2004) realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles en el que estudiaron 94 mujeres con muerte fetal intrauterina tardía de causa inexplicada y 94 mujeres sanas con al menos un embarazo completo sin complicaciones y sin antecedentes de muerte fetal. Estudiaron 12 polimorfismos: FVL, factor V H1299R, mutación G20210A del gen de la protrombina, factor XIII V34L, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, beta-fibrinógeno-455G A, PAI - 1 4G / 5G, GPIIIa L33P, HFE C282Y, apolipoproteína B R3500Q y apolipoproteína E2 / E3 / E4. En cuanto a los resultados, no encontraron ninguna asociación significativa entre cualquiera de los polimorfismos investigados y la muerte fetal.

Nelen, Blom, Steegers, den Heijer y Eskes (2000) realizaron un metaanálisis para cuantificar el riesgo de pérdida recurrente del embarazo precoz en presencia de concentraciones elevadas de homocisteína en ayunas o tras ingesta y homocigosidad para la mutación C677CT de la MTHFR. Encontraron un aumento de riesgo para las concentraciones de homocisteína elevadas en ayuno OR: 2,7 (IC 95%:1,4 - 5,2) y tras la ingesta OR 4,2 (IC 95%:

2,0- 8,8). Para la mutación de la MTHFR estudiada encontraron un riesgo de 1,4 (IC 95%:1,0-2,0). Concluyeron que estos datos apoyan la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo para la pérdida recurrente del embarazo precoz.

En un metaanálisis de 31 estudios, Rey, Kahn, David y Shrier (2003), hallaron que el FVL se asociaba con un aumento del riesgo de aborto tardío (OR 3.26, IC 95%1.82-5.83). También observaron una asociación significativa entre el aborto y la mutación del gen de la protrombina. Esta mutación se asoció con abortos recurrentes antes de las 25 semanas de edad gestacional (n= 690 mujeres, OR 2.56 (IC 95% 1.04-6.29) y con abortos no recurrentes después de las 20 semanas de edad gestacional (5 estudios n= 1299, OR 2.3, IC 95% 1.09- 4.87). También señalaron que la deficiencia de proteína S se asoció con abortos no recurrentes después de las 22 semanas de gestación en 3 estudios (n=565, OR 7.39, IC 95% 1.28- 42.63).

En otro estudio de caso y control (Lissalde-Lavigne et al., 2005) se analizaron 3496 pares de mujeres que fueron emparejadas por factores de confusión clásicos. Encontraron que las portadoras caucásicas del FVL o mutación G20210A del gen de la protrombina, presentaron un mayor riesgo de aborto espontáneo (OR: 3,19, IC 95%; 2,37-4,30,  $p < 0,001$  y OR 2,36; IC 95%; 1,72-3,24;  $p < 0,001$ , respectivamente). Entre las mujeres no caucásicas, las mutaciones eran raras y las asociaciones con riesgo de aborto espontáneo menos claras.

Roque, Paidas, Funai, Kuczynski y Lockwood (2004) encontraron que las trombofilias maternas no están asociadas con los abortos antes de la

semana 10 de gestación. Estudiaron la asociación entre las trombofilias maternas hereditarias y adquiridas y eventos adversos de embarazo. Evaluaron en una cohorte de 491 pacientes con antecedentes de resultados adversos del embarazo la presencia del factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia, déficit de antitrombina, proteína C y S y anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Encontraron que la presencia de 1 trombofilia materna o más de una protege las pérdidas recurrentes en <10 semanas (1 trombofilia: OR: 0,55, IC del 95%: 0,33-0,92;> 1 trombofilia: OR: 0,48; IC del 95%: 0,29 - 0,78). Por el contrario, la presencia de trombofilia materna se asoció modestamente con un mayor riesgo de pérdidas > 10 semanas (1 trombofilia: OR: 1,76, IC del 95%: 1,05-2,94,> 1 trombofilia: OR: 1,66, IC del 95%: 1,03 - 2,68). La presencia de trombofilia materna se asoció con un mayor riesgo de pérdida fetal después de 14 semanas, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta y preeclampsia.

Recientemente se ha publicado un estudio de casos y control (Silver et al., 2016) para evaluar la asociación entre trombofilias hereditarias maternas y fetales y la muerte fetal. Se determinó la frecuencia de mutación del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, mutación de la MTHFR (C677T y A1298C) y las mutaciones del PAI -1 4G / 5G en ADN materno y fetal (o placentario) de embarazos únicos. En cuanto a los resultados, hubo un aumento de probabilidades de muerte fetal en las madres con mutación del FVL homocigótica (2/488, 0,4% vs 1/1380, 0,0046% OR 87,44; IC 95%; 7,88-970,92). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las probabilidades de muerte fetal por cualquier otra trombofilia materna o fetal, incluso el polimorfismo fetal PAI-1 4G/5G se asoció con la disminución de las

probabilidades de muerte fetal. Con estos datos concluyeron que la mayoría de las trombofilias maternas y fetales no estaban asociadas con la muerte fetal y, en base a esto, no apoyaban las pruebas de rutina para las trombofilias hereditarias como parte de una evaluación de las posibles causas de muerte fetal.

## Preeclampsia

Como en el resto de resultados adversos existen resultados contradictorios, aunque la mayoría de estudios sugieren que las trombofilias hereditarias no están asociadas con un mayor riesgo de preeclampsia (Lindqvist et al., 1999) (Dizon et al., 2005) (Said et al., 2010) (Silver et al., 2010) (Clark et al., 2008) (Livingston et al., 2001) (van Pampus et al., 2001) (Morrison et al., 2002) (Kanh et al., 2009) ( Dudding et al., 2008), hay otros como los metaanálisis comentados previamente de Alfirevic et al. (2002) y Robertson et al. (2006) que si encuentran asociación.

Livingston et al. (2001) realizaron un estudio transversal prospectivo para comparar las frecuencias de trombofilia hereditaria (mutación del gen de la protrombina, FVL y mutación C667T de la MTHFR) entre gestantes con preeclampsia severa y gestantes normotensas. Encontraron que no había diferencias significativas entre las pacientes con preeclampsia severa y las pacientes del grupo control respecto a la frecuencia de las mutaciones estudiadas (FVL 4,4% frente a 4,3%,  $p = 0,96$ ; mutación C667T de la MTHFR 9,6 % frente a 6,3%,  $p = 0,54$  y mutación G20210A del gen de la protrombina 0% frente a 1,1%,  $p = 0,92$ ).

Van Pampus et al. (2001) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de la mutación G20210A del gen de la protrombina y del FVL en mujeres con antecedentes de preeclampsia o síndrome HELLP, su influencia en el resultado perinatal y su asociación con el tromboembolismo venoso. Informaron que la frecuencia de ambas mutaciones era similar en la población de mujeres estudiada y en la población holandesa general y que, aunque eran un factor de riesgo genético asociado al riesgo trombótico, no estaban relacionadas con el resultado perinatal en mujeres con preeclampsia o síndrome de HELLP y que tampoco era probable que fuesen determinantes para el desarrollo de ambas enfermedades.

Morrison et al. (2002) realizaron un estudio de casos y control para comparar la frecuencia de cinco polimorfismos en un grupo de mujeres que desarrollaron preeclampsia, con otro grupo que presentó hipertensión gestacional y un tercer grupo control. Los polimorfismos estudiados fueron el FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina, polimorfismo C677T de la MTHFR, inhibidor del activador del plasminógeno-1 4G / 5G y el receptor de colágeno plaquetario alfa2beta1 C807T, encontrando que la frecuencia de los genotipos estudiados no difirió significativamente entre los casos de PE o hipertensión gestacional y los controles.

Kahn et al. (2009) realizaron un estudio de caso y control multicéntrico para evaluar la asociación entre trombofilia hereditaria y preeclampsia. Seleccionaron a 113 gestantes que desarrollaron preeclampsia y 443 gestantes que no la presentaron. Encontraron que las mutaciones estudiadas, FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina y el polimorfismo C677T de la MTHFR (homocigoto), no fueron más frecuentes en mujeres con

preeclampsia que en las gestantes de control, tanto si eran examinadas colectivamente como individualmente; y por esto, concluyeron que no existía evidencia para apoyar una asociación entre tener una trombofilia hereditaria y el aumento del riesgo de preeclampsia. D'Elia et al. (2002) publicaron un estudio similar en el que también encontraron que las frecuencias de las mutaciones en mujeres con preeclampsia en comparación con las de control no diferían.

Sobre la relación entre el FVL y la preeclampsia, algunos estudios han encontrado asociación. El metaanálisis publicado por Kosmas, Tatsioni y Ioannidis (2003) evaluó si el FVL estaba asociado con la hipertensión en el embarazo, y concluyó que aunque no se podían negar efectos modestos de la mutación sobre el riesgo de hipertensión en el embarazo, la asociación observada podía ser debida a que eran estudios pequeños y heterogéneos y a un sesgo de publicación. Posteriormente se publicaron los resultados de un metaanálisis realizado por Lin y August (2005) en el que estudiaron la relación entre el FVL, la mutación G20210A del gen de la protrombina y el polimorfismo C677T de la MTHFR (homocigotos) y sugirieron que el FVL se asociaba con un mayor riesgo de preeclampsia: OR 1.81 (IC 95%; 1.14-2.87) para todos los casos de preeclampsia y OR 2.24 (IC 95%; 1.28-3.94) para los casos de preeclampsia grave, sin encontrar una asociación significativa para las otras mutaciones estudiadas.

En cuanto a la mutación del gen de la protrombina, como se ha expuesto en los estudios previos, no se ha encontrado una asociación (D'Elia et al.,

2002) (Lin & August, 2005) (Kanh et al., 2009) (Said et al., 2010) (Silver et al., 2010).

Por último volver a mencionar los resultados del metaanálisis de Alfirevic et al. (2002) que sugirieron un vínculo entre la preeclampsia y el déficit de proteína C, déficit de proteína S, mutación del FVL heterocigoto, mutación G20210A del gen de la protrombina y la mutación C667T de la MTHFR homocigota, sin embargo estas conclusiones se basan en un número pequeño de estudios con pocos participantes.

### **Restricción de crecimiento intrauterino**

No parece existir un vínculo consistente entre las trombofilias hereditarias y la restricción del crecimiento fetal (Kupferminc et al., 1999) (Lindqvist et al., 1999) (Alfirevic et al. 2002) (Dizon et al., 2005) (Clark et al., 2008) (Said et al., 2010) (Silver et al., 2010).

El metaanálisis de Alfirevic et al. (2002) sugirió un vínculo entre algunas trombofilias y la restricción de crecimiento fetal: déficit de proteína S (OR 10,2; IC del 95%: 1,1-91,0), mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigótica (OR 5,7, IC 95% 1,2-27,4), mutación C677T homocigota de la MTHFR (OR 5,0, IC 95% 1,8-13,8) o anticuerpos anticardiolipina IgG (OR 33,9, IC 95% 1,6-735,8) que los controles, pero el número de pacientes fue pequeño.

Dudding et al. (2008) confirmaron en su metaanálisis la falta de asociación entre el FVL materno y la restricción del crecimiento fetal (definido como un percentil menor de 10) con una OR de 1,15 (del 95%: 0,95-1,39).

Un metaanálisis realizado por Facco, You y Grobman (2009) evaluó la relación entre la restricción del crecimiento fetal y la mutación FVL

homocigótica o heterocigótica (12 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohortes), la mutación del gen de la protrombina homocigota o heterocigota (11 estudios de casos y controles) y la homocigosidad del polimorfismo C677T de la MTHFR (10 casos-controles y 2 estudios de cohortes), encontrando una débil asociación entre cualquiera de estas trombofilias y la restricción del crecimiento, y ésta parece que fue debida al sesgo de publicación.

El metaanálisis de estudios de casos-controles publicado por Howley, Walker y Rodger (2005) sugirió que el FVL (OR 2,7; IC del 95%, 1,3-5,5) y la mutación del gen de la protrombina (2,5; IC del 95%: 1,3-5,0) estaban asociados con el retraso de crecimiento fetal, sin embargo los estudios de caso y control incluidos eran estudios pequeños y de baja calidad.

Existen otros estudios que no encuentran asociación como el publicado por Infante- Rivard et al. (2008). Se trata de un estudio caso-control entre 493 recién nacidos con restricción de crecimiento fetal (definida por el peso al nacer inferior al percentil 10 para la edad gestacional y sexo) y 472 controles emparejados que no encontró asociación entre la restricción del crecimiento fetal y el FVL, la mutación G20210A del gen de la protrombina o las mutaciones C677T y A1298C de la MTHFR.

### **Desprendimiento prematuro de placenta**

Como en los eventos descritos previamente, los resultados de los estudios son contradictorios, por lo que no se pudo establecer un vínculo causal definitivo.

En el estudio de cohorte prospectivo publicado por Dizon et al. (2005) no encontraron asociación entre ser portadora del FVL y el DPPNI.

El estudio publicado por Silver et al. (2010) tampoco encontró asociación entre la mutación G20210A del gen de la protrombina y el DPPNI.

Igual que los anteriores, el estudio de cohorte prospectivo publicado por Rodger et al. (2014), tampoco encontró que las portadoras del FVL o de la mutación del gen de la protrombina presentasen un riesgo mayor del evento.

Sin embargo, en el metaanálisis de Alfirevic et al. (2002) el desprendimiento de placenta se asoció con más frecuencia a la mutación del FVL homocigota y heterocigota, a la mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, a la hiperhomocisteinemia y a la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG.

También, el metaanálisis de Robertson et al. (2006) evaluó esta asociación, y en general la presencia de trombofilias se asoció con un aumento del riesgo de desprendimiento de placenta, sin embargo sólo se observaron asociaciones significativas con el FVL (OR 4,70; IC 95%: 1,3-19,59) y la mutación heterocigota del gen de la protrombina (OR 7,71; IC 95%: 3,01 – 19,76).

# ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN LA GESTACIÓN

## Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), representada por la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es la principal causa de mortalidad materna asociada al embarazo y posparto en nuestro medio. El riesgo de ETE aumenta 4-6 veces en mujeres durante el embarazo en comparación con mujeres no gestantes de edad similar. Alcanza un pico inmediatamente después del parto y permanece elevado por lo menos hasta 6 semanas postparto (Nelson-Piercy, MacCallum & Mackillop, 2015) (Lim, Samarage & Lim, 2016).

La incidencia real de la ETE no se conoce con precisión, aunque se estima en 1-2/1000 embarazos y, como se ha dicho, aumenta durante el puerperio (Wu, Poole, Pickett, Bhat & Less, 2013) (Lim, Samarage & Lim, 2016) (Nelson-Piercy, 2015)

Este aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica viene marcado, en parte, por las adaptaciones fisiológicas que tienen lugar durante la gestación, que como se explicó previamente eran indispensables para poder afrontar los desafíos hemostáticos producidos en este periodo, tales como la hemorragia en el momento de la implantación y placentación y en el tercer estadio del trabajo de parto.

Además, por otro lado se produce un incremento de la estasia venosa en extremidades inferiores como consecuencia de los cambios anatómicos propios de la mujer gestante por acción del útero grávido (compresión vasos iliacos, aumento de peso, etc...) además del efecto de la progesterona sobre la

distensibilidad de la musculatura vascular que hace que disminuya el tono y el retorno venoso, principalmente durante el tercer trimestre.

Estos cambios fisiológicos además, pueden actuar conjuntamente con otros factores de riesgo ya existentes congénitos o adquiridos y que han sido estrechamente relacionados con la ETEV (Nelson- Piercy, 2015) (Tabla 4) Entre ellos se encuentran las trombofilias hereditarias, sin embargo no todas confieren el mismo riesgo trombótico durante el embarazo y, como se verá posteriormente, las recomendaciones de tromboprofilaxis en gestantes con trombofilia hereditaria están basadas en el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa previa y en si la trombofilia es de alto o bajo riesgo trombótico.

Tabla 4

*Factores de Riesgo de ETEV durante el embarazo y puerperio (Nelson-Piercy et al., 2015)*

---

### **ETEV previa**

#### **Trombofilia**

##### Hereditaria

- Déficit de antitrombina
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Mutación Factor V Leiden
- Mutación Gen de la protrombina G20210A

##### Adquirida

- Síndrome antifosfolípido
- Anticoagulante lúpico persistente
- Anticuerpos anticardioplipina o anti  $\beta 2$  glicoproteína título moderado/ alto persistente

#### **Comorbilidades médicas**

Enfermedades cardíacas o pulmonares, lupus eritematoso sistémico, cáncer, afecciones inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal o poliartropatía inflamatoria, síndrome nefrótico (proteinuria > 3 g / día), enfermedad de células falciformes,  $\beta$  talasemia mayor, uso de drogas intravenosas

- Edad > 35 años
- Obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) antes o al inicio del embarazo
- Paridad  $\geq 3$
- Fumar
- Grandes venas varicosas (sintomáticas o por encima de la rodilla o con flebitis asociada, edema / cambios en la piel)
- Paraplejía
- Factores de riesgo obstétrico
- Embarazo múltiple
- Técnicas de reproducción asistida
- Preeclampsia
- Cesárea
- Hemorragia postparto (> 1 L) que requiera transfusión
- Trabajo de parto prolongado
- Parto instrumental medio

#### **Factores de riesgo de aparición reciente / transitorios (potencialmente reversibles)**

- Procedimientos quirúrgicos en el embarazo o puerperio (legrado, apendicectomía, esterilización postparto...)
- Hiperemesis gravídica, deshidratación
- Síndrome de hiperestimulación ovárica
- Infección sistémica que requiera antibióticos u hospitalización (neumonía, pielonefritis, infección de herida quirúrgica)
- Viajes de larga distancia (> 4 horas)

Los datos sugieren que al menos el 50% de los casos de tromboembolismo venoso en mujeres embarazadas están asociados con una trombofilia hereditaria o adquirida (Greer, 2000) (Tabla 5). Sabemos que las trombofilias hereditarias son frecuentes, sin embargo la incidencia del tromboembolismo venoso es sólo 1-2/1000 embarazos (Wu et al., 2013) (Lim et al., 2016) (Nelson-Piercy, 2015). Por lo tanto, la presencia de una trombofilia sola, incluso en el contexto del estado de hipercoagulabilidad del embarazo, no siempre resulta en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica (Marik & Plante, 2008).

Tabla 5

*Riesgo de tromboembolismo venoso con diferentes trombofilias (Lockwood, Wendel & Silverman, 2013)*

	Prevalencia en la población general (%)	Riesgo TEV por gestación (sin antecedentes) (%)	Riesgo TEV por gestación (con antecedente TEV previo) (%)	Porcentaje de todos los TEV
FVL homocigoto	1–15	0.5–1.2	10	40
FVL heterocigoto	<1	4	17	2
Mut. gen de la protrombina Homocigoto	2–5	< 0.5	> 10	17
Mut. gen de la protrombina Heterocigoto	<1	2-4	>17	0.5
FVL o mut. Gen de la protrombina doble heterocigoto	0.01	4-5	>20	1-3
Déficit Antitrombina (<60%)	0.02	3-7	40	1
Déficit de proteína C (<55%)	0.2–0.4	0.1-0.8	4-17	14
Déficit de proteína S (50%)	0.03–0.13	0.1	0-22	3

A continuación, se resumen las recomendaciones dadas por el colegio americano de especialistas torácicos (CHEST) y el colegio inglés de obstetricia y ginecología para la prevención de la ETEV. Añadir que las recomendaciones dadas en este contexto por La Sociedad española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) están basadas en la guía del colegio americano de especialistas torácicos (CHEST):

❖ CHEST (Bates et al., 2012):

\* Prevención de ETEV en mujeres embarazadas con TVP o TEP previo:

- Para todas las mujeres embarazadas con ETEV previa, sugieren la profilaxis posparto durante 6 semanas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica o a dosis intermedias o antagonistas de la vitamina K dirigidos a mantener el INR entre 2-3 en lugar de no profilaxis (Grado 2B).

- Para las gestantes con bajo riesgo de ETEV recurrente (episodio único asociado a un factor de riesgo transitorio no relacionado con el embarazo o con el uso de estrógenos), sugieren la vigilancia clínica anteparto sobre la profilaxis anteparto (Grado 2C).

- Para las gestantes con un riesgo moderado o alto de ETEV recurrente (ETEV único idiopático, relacionado con la toma de estrógenos o gestación, o múltiples episodios de ETEV previos que no estén en tratamiento con anticoagulación a largo plazo) sugieren la profilaxis anteparto con HBPM sobre la vigilancia clínica (Grado 2C).

- Para las gestantes que reciben antagonistas de la vitamina K a largo plazo, sugieren una dosis ajustadas de HBPM (o 75% de la dosis terapéutica)

durante el embarazo seguido de la reanudación de los anticoagulantes orales después del parto en lugar de la dosis profiláctica de HBPM (Grado 2C).

- ❖ RCOG (Nelson- Piercy et al., 2015): Sus indicaciones se resumen en la siguiente tabla (tabla 6):

Tabla 6

*Resumen de la guía para la tromboprofilaxis en mujeres con TEV previo y / o Trombofilia*

Riesgo muy alto	Anterior TEV o en tratamiento anticoagulante oral a largo plazo	Recomendar HBPM a dosis terapéuticas durante el embarazo y al menos hasta 6 semanas postparto o hasta volver a la terapia anticoagulante oral.
	Déficit de antitrombina Síndrome antifosfolípido con TEV anterior	Estas mujeres requieren Seguimiento por expertos en hemostasia y embarazo
Riesgo alto	Cualquier TEV previo (excepto un solo episodio relacionado con cirugía mayor)	Recomendar profilaxis con HBPM durante la gestación y hasta 6 semanas postparto.
Riesgo intermedio	Trombofilia asintomática de alto riesgo: Factor V Leiden homocigoto / heterocigoto compuesto Deficiencia de proteína C o S	Consultar al experto local Considerar la profilaxis con HBPM prenatal. Recomendar la HBPM profiláctica postnatal durante 6 semanas.
	Único TEV anterior asociado con cirugía mayor sin trombofilia, antecedentes familiares u otros factores de riesgo	Considerar la profilaxis con HBPM prenatal (pero no recomendar). Recomendar HBPM profiláctica desde la semana 28 de gestación hasta 6 semanas postparto.
Riesgo Bajo	Trombofilia asintomática de bajo riesgo (Mutación del gen de la protrombina o Factor V Leiden heterocigoto)	Considerar como factor de riesgo y evaluar si existen otros asociados. Recomendar HBPM profiláctica 10 días postparto si existen otros factores de riesgo (o 6 semanas si hay antecedentes familiares significativos).

En Andalucía, el grupo PROTEGES (Grupo andaluz para la profilaxis del trombo-embolismo gestacional) (Gutiérrez et al ., 2014) ha elaborado un documento de consenso basado en el análisis de la información disponible y también en la experiencia de sus miembros (ginecólogos-obstetras, internistas y hematólogos), y han dado unas recomendaciones. Por una parte, han intentado de sintetizar y resumir la evidencia disponible sobre el manejo de la ETEV en las mujeres gestantes y por otro, han intentado aunar la importante variabilidad que existe actualmente en el manejo de las mujeres cuando presentan complicaciones gestacionales tales como, abortos recurrentes, DPP, PE, MA y RCIU, con el propósito de ayudar en la toma de decisiones que el médico debe realizar a diario en la práctica clínica. En el siguiente punto se resumen las recomendaciones que dan en cuanto a tromboprofilaxis de la ETEV durante la gestación y puerperio:

\* Profilaxis ETEV durante la gestación:

A las mujeres embarazadas con ETEV previa le consideran distintos riesgos:

a) Riesgo bajo: ETEV previa relacionada con un factor de riesgo transitorio.

b) Riesgo moderado: ETEV previa relacionada con tratamiento hormonal, gestación anterior o sin factor de riesgo identificable (idiopática).

c) Riesgo alto: ETEV previa recurrente e idiopática o relacionada con factores de riesgo permanentes (ejemplo: trombofilia subyacente, parálisis de extremidades inferiores, etc.)

- Está indicado el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas durante todo el embarazo en los casos de mujeres con ETEV previa y riesgo moderado o alto de ETEV.
- En la ETEV previa de riesgo bajo se aconseja HBPM a dosis profiláctica si coexisten otros factores de riesgo asociados (2 menores o uno mayor) (Tablas 7 y 8) o existe historia familiar de ETEV.
- En las mujeres embarazadas sin ETEV previa y trombofilias de bajo riesgo: heterocigotas para la mutación del FVL o la mutación G20210A de la protrombina o déficit de proteína S o C, se aconseja la profilaxis con HBPM a dosis profiláctica/intermedia si coexisten otros FR asociados (2 o más menores o uno mayor) o existen antecedentes familiares de ETEV.
- En las mujeres embarazadas con trombofilia de moderado/alto riesgo (déficit de antitrombina; homocigotas para FVL, mutación G20120A del gen de la protrombina o dobles heterocigotos para mutación FVL y mutación G20120A del gen de la protrombina), aún sin antecedentes personales o familiares de ETEV, recomendamos la profilaxis con HBPM a dosis intermedia/terapéutica durante el embarazo.

\* Profilaxis de ETEV en el puerperio:

- La decisión de realizar tromboprofilaxis en el postparto en una paciente con trombofilia hereditaria debe basarse en la valoración del riesgo global, que incluye el tipo de trombofilia, los antecedentes personales y familiares de ETEV, y otros factores de riesgo añadidos.
- El factor de riesgo más importante asociado a la trombofilia de ETEV postparto es tener antecedentes personales de ETEV (no asociada a factor de

riesgo, en un embarazo anterior o bajo previo tratamiento hormonal), o bien en un familiar de primer orden. En estos casos siempre debe realizarse profilaxis con HBPM en dosis profilácticas o intermedias durante 6 semanas después del parto.

- Las mujeres con trombofilia hereditaria de alto riesgo (citadas en el apartado previo), deben recibir profilaxis con HBPM en dosis intermedia o terapéutica durante 6 semanas después del parto, aunque no existan factores de riesgo añadidos.

- En las mujeres con trombofilia hereditaria de bajo riesgo (citada en el apartado previo), asintomáticas y sin factores de riesgo asociados, puede realizarse una profilaxis postparto con HBPM en dosis profiláctica.

Tabla 7

*Factores de riesgo tromboembólico mayores*

---

Índice de masa corporal > 40kg/m<sup>2</sup>

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedades inflamatorias

Drepanocitosis

Trombofilia asintomática

Ingreso prolongado

Enfermedad cardíaca o pulmonar

Cáncer

Síndrome nefrótico

Consumo de drogas por vía parenteral

---

Tabla 8

*Factores de riesgo tromboémbolico menores*

---

Edad > 35 años

Paridad>2

Síndrome varicoso grave

Inmovilidad

Viaje de larga duración

Parto vaginal operatorio

Pérdida sanguínea > 1 litro

Transfusión sanguínea

Índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>

Hábito tabáquico

Procedimiento quirúrgico puerperal

Infección sistémica

Diástasis de pubis

Preeclampsia

Parto prolongado >24 horas

---

# ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN GESTANTES CON TROMBOFILIA HEREDITARIA

## Introducción

El embarazo es un estado protrombótico. Esta hipercoagulabilidad ha sido postulada como una probable causa de las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta, que pueden ser tempranas, como los abortos precoces, o tardías, como la muerte fetal anteparto, la preeclampsia, la restricción de crecimiento intrauterino y el desprendimiento prematuro de placenta. Como se ha expuesto previamente, y suponiendo que la trombosis útero-placentaria es una característica de de estas complicaciones, el riesgo de las mismas puede ser mayor si coexiste una trombofilia (Brenner, 2004) (Hellgren, 2003). Así, inicialmente, la justificación del uso de HBPM para la prevención de las citadas complicaciones se basó en dos observaciones: la trombosis vascular placentaria es más común en mujeres con eventos obstétricos adversos y las mujeres con trombofilias hereditarias tienen tasas más altas de las complicaciones citadas, lo que sugiere que la trombosis materno-placentaria desempeña un papel (Ghidini, 2014).

Sin embargo, los estudios histopatológicos no han encontrado alteraciones placentarias únicas o específicas para las mujeres con trombofilia y eventos obstétricos adversos. Franco et. al (2011), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo durante un periodo de 10 años, identificaron 180 embarazos únicos de alto riesgo (parto entre las semanas 22 a 34+6) de los que había evidencia histológica de infarto placentario, y compararon la tasa de

mujeres que presentaron pruebas de trombofilia positiva (anticuerpos antifosfolípido, mutación del FVL o mutación G20210A del gen de la protrombina) con la tasa de detección de una o más características histológicas de placentación anormal (anomalía del desarrollo o diferenciación placentaria, subperfusión vascular materna o fetal, inflamación crónica o trombosis intervellosa). De 180 embarazos con embarazos simples con infarto placentario documentado, 108 mujeres se habían realizado una prueba de trombofilia tras el parto. Encontraron que sólo en 14 de las 108 gestaciones (13,0%) con infarto placentario se halló trombofilia materna, en contraste 67 de 108 gestaciones con infarto placentario (62,3%) mostraron características de desarrollo o diferenciación anormal y 85 de 108 (78,7%) presentaban evidencia de subperfusión vascular materna ( $p < 0,001$ ). Concluyeron que había otros factores que determinaban el riesgo de infarto placentario y por tanto de resultados perinatales adversos, como las anomalías en el desarrollo temprano de la placenta que eran más frecuentes que las trombofilias maternas en las gestaciones en las que se halló infarto placentario.

Se ha evaluado si la HBPM podría mejorar los resultados obstétricos por mecanismos de acción distintos de su efecto sobre la coagulación (Ghidini, 2014):

- Actividad antiinflamatoria de la HBPM: mecanismos inflamatorios independientes de la trombosis pueden condicionar el desarrollo placentario, además la actividad inflamatoria se ha documentado en mujeres con riesgo de preeclampsia.

- Efecto en el trofoblasto: In vitro, la HBPM induce invasión trofoblástica y modula la apoptosis del trofoblasto. En cultivos humanos de vellosidades placentarias, con dosis terapéuticas, la HBPM promueve la diferenciación e invasión trofoblástica.

- Angiogénesis: In vitro, la HBPM promueve la angiogénesis y es un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular. Sin embargo, in vivo, la heparina no tiene efecto sobre los niveles circulantes de factor de crecimiento endotelial ni otros factores relacionados con el desarrollo de la placenta, lo que sugiere que su efecto protector sobre los eventos adversos del embarazo no se explica por la promoción de la angiogénesis.

- La HBPM disminuye la resistencia vascular in vitro e in vivo.

### **Evidencia del tratamiento anticoagulante**

Aunque no se ha podido establecer un vínculo causal definitivo entre las trombofilias hereditarias y los resultados adversos del embarazo, son numerosos los estudios que han evaluado si el uso de profilaxis con heparina mejora los resultados obstétricos.

Riyazi et al. (1998) evaluaron la prevalencia de trombofilias en una cohorte de 276 pacientes con una historia obstétrica de preeclampsia y / o restricción del crecimiento fetal. De las pacientes con preeclampsia 90 presentaron una trombofilia y también la presentaron 15 de las pacientes con antecedentes de RCIU. De ellas, 26 presentaban déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada o anticuerpos anticardiolipina. En embarazos posteriores, estas pacientes fueron tratadas con bajas dosis de aspirina (80 mg) y heparina de bajo peso molecular (Fraxiparina) por vía

subcutánea (2 x 7500 unidades al día). El tratamiento con heparina se inició tras la confirmación de un embarazo intrauterino viable y se administró hasta 3 semanas después del parto. La aspirina se inició a las 10-12 semanas de edad gestacional hasta las 36 semanas de gestación. El resultado del embarazo de las gestantes tratadas se comparó con el resultado del embarazo de todas las pacientes que tuvieron un embarazo posterior en la misma cohorte (mujeres con antecedentes de preeclampsia y / o restricción del crecimiento fetal sin trombofilia) que fueron tratadas de forma profiláctica sólo con dosis bajas de aspirina (n = 19). La diferencia en el peso al nacer entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en el subgrupo de 18 pacientes con una trombofilia única los pesos al nacer fueron significativamente más altos (p=0.019) que en el grupo de pacientes sin trombofilia. En el grupo de pacientes con trombofilia, 10 (38%) tuvieron preeclampsia recurrente, y la edad gestacional media al inicio fue  $34,3 \pm 4,6$  semanas. En el grupo de mujeres que recibieron aspirina profiláctica, 6 (32%) tuvieron preeclampsia recurrente. La edad gestacional media al inicio de preeclampsia fue de  $34,0 \pm 4,4$  semanas. Concluyeron que la HBPM parecía tener un efecto favorable en el resultado del embarazo de las mujeres con antecedentes de preeclampsia y / o restricción del crecimiento fetal y trombofilia diagnosticada, aunque se requerían ensayos aleatorios.

Ogueh, Chen, Spurl y Benjamin (2001) realizaron un estudio cuyo objetivo fue conocer el resultado del embarazo en mujeres con trombofilia e investigar el posible efecto beneficioso de la terapia con heparina en ellas. Para ello, revisaron los registros hospitalarios de 126 mujeres que fueron remitidas para estudio hematológico por un resultado adverso en un embarazo previo,

antecedentes personales de la enfermedad tromboembólica venosa o antecedentes familiares de trombofilia hereditaria. Los resultados adversos fueron abortos recurrentes (dos pérdidas consecutivas del embarazo antes de las 20 semanas de gestación), mortalidad perinatal (muerte anteparto o en la primera semana de vida), RCIU, oligohidramnios, preeclampsia y eclampsia, desprendimiento placentario, parto prematuro y rotura prematura de membranas pretérmino. A todas ellas se les realizó un estudio de trombofilias (déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina, resistencia a la proteína C activada/ FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina), excluyéndose del estudio las mujeres con anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina. De esta muestra, 24 mujeres eran portadoras de trombofilia hereditaria. Tras el diagnóstico, hubo 39 embarazos posteriores de los que se estudiaron sus complicaciones e histología placentaria. De las gestaciones, 17 fueron tratadas con heparina no fraccionada (HNF 5000 UI /12h) desde el inicio de la gestación hasta 4 semanas postparto y se compararon con las 22 gestaciones no tratadas. En general, las mujeres que recibieron tratamiento con heparina tuvieron una proporción similar de complicaciones obstétricas que las que no recibieron tratamiento con heparina (35% vs. 36%, OR= 0,955, IC del 95% = 0,255-3,577), aunque hubo 7 casos de aborto espontáneo (18%) en gestantes que no fueron tratadas con heparina, por lo que concluyeron que era probable que la terapia con heparina fuese útil para prevenir el aborto espontáneo en casos de trombofilia hereditaria.

Kupfermanc et al. (2001) evaluaron el beneficio de la combinación de profilaxis con HBPM y aspirina en mujeres portadoras de trombofilia (mutación

del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa, déficit de proteína S, proteína C y antitrombina, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina), que previamente habían presentado complicaciones obstétricas: preeclampsia severa, desprendimiento prematuro de placenta, RCIU (< percentil 5) o muerte fetal intrauterina (muerte fetal después de 20 semanas de gestación, excluyendo cariotipo anómalo de los fetos, anomalías congénitas, infección por citomegalovirus reciente, cultivos positivos en el feto y placenta para *Listeria monocytogenes* e intolerancia a la glucosa). Participaron en el estudio 72 mujeres. El grupo de estudio consistió en 32 mujeres que habían presentado una de las complicaciones descritas y que fueron diagnosticadas posteriormente de trombofilias hereditarias. En su siguiente embarazo, recibieron un tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular (40 mg / día de enoxaparina) y aspirina, comenzando el tratamiento entre las semanas 5 y 15 de gestación hasta las semanas 38 o postparto. El grupo control consistió en 40 mujeres con antecedente de las mismas complicaciones del embarazo y con diagnóstico de trombofilia que no recibieron el tratamiento. Los resultados de estos dos grupos fueron comparados: no hubo diferencias en la tasa de cada resultado adverso para los embarazos previos entre los dos grupos. Las incidencias de preeclampsia severa y desprendimiento placentario fueron significativamente menores en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. La incidencia de RCIU también fue menor, pero la diferencia no alcanzó un nivel de significación. La incidencia de muerte fetal fue similar en ambos grupos. La incidencia del resultado adverso total fue significativamente menor en el grupo de estudio ( $p < 0,0001$ ). Se concluyó que las embarazadas

con complicaciones obstétricas y una trombofilia hereditaria podían beneficiarse del tratamiento con heparina de bajo peso molecular combinada con aspirina en embarazos posteriores, hallazgo que debía ser verificado con ensayos controlados posteriores.

Paidas, Ku, Triche, Lockwood y Arkel, (2004b) evaluaron una cohorte de pacientes con factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina que había experimentado por lo menos una evolución adversa en un embarazo previo. Realizaron un análisis de 41 pacientes (28 con Factor V Leiden y 13 con mutación del gen G20210A de la protrombina) con antecedentes de pérdida fetal en el primer, segundo o tercer trimestre, preeclampsia, RCIU y desprendimiento de placenta, que recibieron tratamiento con heparina (enoxaparina, dalteparina y heparina no fraccionada) y compararon los resultados de estos embarazos con los resultados de embarazos previos no tratados. De un total de 158 embarazos aplicaron el tratamiento en 41 de ellos. Encontraron que los embarazos en los que se administró heparina tuvieron una reducción de casi el 80% en el riesgo de resultados adversos del embarazo en comparación con embarazos no tratados (OR 0,21; IC del 95%: 0,11- 0,39,  $p < 0,05$ ). Esta relación persistió cuando se excluyeron las pérdidas del primer trimestre (OR 0,46; IC del 95% 0,23- 0,94,  $p < 0,05$ ). No hubo casos de trombocitopenia inducida por heparina, fractura ósea o hematomas. Informaron que la administración de heparina prenatal se asoció con una reducción en la tasa global de evoluciones adversas de los embarazos.

Gris et al. (2004) realizaron un estudio prospectivo en el que compararon la administración diaria de dosis bajas de aspirina (100mg) con la administración diaria de 40mg de enoxaparina desde la octava semana de edad gestacional en una cohorte de 160 pacientes con antecedentes de abortos después de las 10 semanas de gestación y heterocigosidad para el factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina o déficit de proteína S. Observaron que 23 de las 80 gestantes tratadas con aspirina y 69 de las 80 tratadas con heparina lograron embarazos exitosos (OR 15,5, IC 95% 7- 34,  $p < 0,0001$ ). En el grupo que recibió el tratamiento con enoxaparina los pesos al nacer fueron más altos y se identificaron menos recién nacidos pequeños para la edad gestacional. La enoxaparina fue superior a la dosis baja de aspirina en cada subgrupo definido de acuerdo con cada trastorno trombofílico.

Grandone et al. (2008) evaluaron en mujeres con déficit de antitrombina III, proteína C o proteína S si la tromboprofilaxis durante el embarazo podría afectar el resultado materno-fetal. Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo y estudiaron a 32 mujeres con los déficit descritos (Antitrombina  $n = 3$ , Proteína C  $n = 9$  o Proteína S  $n = 20$ ) y que tenían una historia de pérdidas fetales inexplicadas con o sin tromboembolismo venoso. Se obtuvo información sobre el manejo de 103 embarazos y se registraron los resultados de los mismos en función de si habían recibido o no tratamiento con heparina (Enoxaparina 4000 UI una vez al día, iniciada desde la prueba de embarazo positiva hasta 4-6 semanas de puerperio). Se registraron nacimientos vivos en 18 mujeres (56,2%); 10 mujeres presentaron pérdidas fetales precoces, 16 de

muerte fetal intrauterina y 6 de ambos. Hubo 8 embarazos tratados con enoxaparina. Encontraron que 7 de los 8 embarazos tratados [87,5%, intervalo de confianza del 95%: 52,9-97,7] y 27 de los 95 embarazos no tratados (28,4%, IC del 95%: 20,3-38,1) obtuvieron un recién nacido vivo, con un riesgo de pérdida fetal en embarazos no tratados 3,1 veces mayor que en los tratados (IC del 95%: 1,7-3,5). Concluyeron que en este contexto la profilaxis antitrombótica durante el embarazo mejoraba el resultado materno-fetal.

Kupfermanc et al. (2011) realizaron un estudio de cohorte prospectivo cuyo objetivo fue investigar el efecto de la HBPM en la incidencia de resultados adversos en mujeres con trombofilias hereditarias y antecedente de complicaciones en gestaciones previas. Se incluyeron 116 mujeres con antecedentes de preeclampsia severa, restricción del crecimiento fetal ( $\leq$  percentil 5), desprendimiento de placenta y muerte fetal ( $>$  20 semanas de gestación) portadoras de la mutación del FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de proteína C y S. De ellas, 87 mujeres fueron tratadas con HBPM a partir de las semanas 5-15 (grupo A); y 29 mujeres no tratadas constituyeron el grupo control (B). En cuanto a los resultados, la incidencia de complicaciones graves del embarazo en embarazos previos fue similar en ambos grupos. Tras el tratamiento con HBPM, la incidencia de preeclampsia grave fue del 4,6% en el grupo A frente al 21% en el grupo B,  $p = 0,007$ . La incidencia de retraso de crecimiento intrauterino fue del 2,3% en el grupo A en comparación con el 21% en el grupo B,  $p = 0,03$ . La incidencia de muerte fetal o de desprendimiento placentario fue del 0% en el grupo A comparado con el

7% en el grupo B,  $p = 0,06$ . La incidencia total de resultado adverso fue del 7% en el grupo A en comparación con el 55% en el grupo B,  $p = 0,0001$ .

Grandone et al. (2002) realizaron un ensayo clínico cuyo objetivo era mejorar los resultados materno-fetales en mujeres con complicaciones obstétricas en gestaciones previas y portadoras de trombofilia hereditaria. Las complicaciones obstétricas incluidas fueron pérdidas recurrentes de embarazo, hipertensión gestacional, HELLP y restricción del crecimiento fetal. Realizaron un screening de trombofilias (mutación del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de proteína S, proteína C y antitrombina III, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina) en una cohorte de mujeres que habían presentado dichas complicaciones (2324 mujeres entre 1995-1999). En total, 154 mujeres fueron diagnosticadas de trombofilias. De éstas, 25 quedaron embarazadas después del diagnóstico y fueron seguidos los 31 embarazos que tuvieron posteriormente. La frecuencia de trombofilia hereditaria que presentaron fue: 17 portadoras de la mutación del factor V de Leiden (1 homocigota) y 11 portadoras de la mutación G20210A del gen de la protrombina (1 homocigota) y 3 tenían ambas mutaciones. Estas mujeres presentaron 31 gestaciones únicas, y el régimen de tratamiento aplicado fue de heparina no fraccionada (5.000 UI cada 12 horas) o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 40mg al día) desde el inicio de la gestación hasta el alta hospitalaria (excepto en 3 mujeres con antecedente de TEV que se mantuvo hasta 6 semanas postparto). Fueron tratadas 22 mujeres, ya que 3 de ellas declinaron el tratamiento con heparina y recibieron profilaxis con aspirina 100mg al día. Entre los embarazos tratados ( $n = 31$ ), dos mujeres (6,5%)

tuvieron un aborto temprano y el resto recién nacidos vivos. 28 de los 31 embarazos tratados (90,3%) tuvieron un buen resultado clínico, mientras que sólo 4 (6,9%) de los 58 embarazos previos registrados en las mismas mujeres tuvieron un buen resultado ( $p < 0,001$ ). Sólo una de las portadoras de la mutación del gen de la protrombina tuvo un retraso de crecimiento fetal severo prematuro y se decidió finalizar la gestación por cesárea. Todos los recién nacidos tenían un peso  $\geq$  al percentil 10 al nacimiento excepto uno que tuvo un peso menor del percentil 3. Las mujeres tratadas con aspirina ( $n=3$ ) tuvieron siete (22,6%) embarazos y todos terminaron con un buen resultado clínico. Tampoco se presentó ningún caso de TEV en las gestantes tratadas, ni complicaciones hemorrágicas, trombocitopenia u osteoporosis. Concluyeron que la profilaxis con heparina en dosis bajas y, posiblemente, la aspirina podrían ser eficaces en la prevención de resultados adversos en mujeres con trombofilia hereditaria.

Posteriormente, Brenner, Hoffman, Carp, Dulitsky y Younis, (2005) publicaron el estudio LIVE-ENOX, un ensayo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de heparina (40mg/ día, 40 mg 2 veces al día) en 180 mujeres con pérdidas recurrentes (tres o más pérdidas antes del final del primer trimestre, dos o más en el segundo trimestre o una muerte fetal intrauterina en el tercer trimestre) y trombofilia. Los pacientes recibieron enoxaparina 40 mg al día o enoxaparina 80 mg al día (40mg 2 veces al día). Comenzaron el tratamiento a las 5-10 semanas de embarazo, y lo continuaron durante todo el embarazo y hasta 6 semanas después del parto. De las 166 mujeres que completaron el estudio,

135 gestaciones resultaron en nacidos vivos: 70 (84,3%) en el grupo de 40 mg día y 65 (78,3%) en el grupo de 80 mg al día, sin diferencias significativas entre las dosis. La tasa de nacidos vivos después de la profilaxis con enoxaparina fue del 78% para las mujeres con resistencia a proteína C activada y mutación del factor V de Leiden, 84,4% para la mutación C677T del gen metileno-tetrahidrofolato-reductasa e hiperhomocisteinemia, 76,9% para el síndrome antifosfolípido y 81,3% para otros tipos de trombofilia. Las diferencias en la tasa de nacidos vivos entre los tipos de trombofilia no fueron estadísticamente significativas. No se dieron casos de trombosis materna, episodios hemorrágicos o trombocitopenia durante el uso de enoxaparina, sólo en un número reducido de mujeres (2,2% y 3,3% de las que recibieron 40 mg día y 80 mg día respectivamente), se observaron reacciones cutáneas locales.

Rey et al. (2009) publicaron los resultados de un ensayo controlado y aleatorizado cuyo objetivo fue investigar la eficacia de la dalteparina para prevenir la recurrencia de complicaciones obstétricas en mujeres sin trombofilia. Se incluyeron en el estudio 116 mujeres embarazadas antes de las 16 semanas y con alguna de las siguientes complicaciones en gestaciones previas: preeclampsia grave, peso del recién nacido  $\leq$  percentil 5, muerte intrauterina inexplicada o desprendimiento de placenta. Fueron asignadas al azar a una dosis diaria profiláctica de dalteparina (n = 58) o a no recibir tratamiento (n = 58). El resultado primario fue un compuesto de uno o más de los siguientes: preeclampsia grave, peso de recién nacido  $\leq$  percentil 5 o desprendimiento de placenta. Finalmente se analizaron los resultados de 110 gestantes y la dalteparina se asoció con una tasa más baja del resultado

primario [5.5% (n = 3/55) vs. 23.6% (n = 13/55), OR 0.15, IC del 95%: 0,03-0,70]. Los resultados secundarios (preeclampsia leve, el peso del recién nacido entre el percentil 6-10 y la edad gestacional al momento del parto) no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. Tampoco se presentaron problemas de sangrado o trombocitopenia. Así, concluyeron que la dalteparina era eficaz para disminuir la recurrencia de complicaciones mediadas por la placenta en mujeres sin trombofilia.

El estudio FRUIT (De Vries, Van Pampus, Hague, Bezemer & Joosten, 2012), ensayo multicéntrico aleatorizado, incluyó 139 gestantes antes de la semana 12, con antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo de inicio precoz (<34 semanas) y/o fetos pequeños para la edad gestacional (< percentil 10) y con trombofilia hereditaria: Déficit de proteína C, déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada- mutación FVL heterocigota y mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota. El objetivo fue evaluar la recurrencia de estos desórdenes, para ello crearon dos ramas, una de ellas tratada con dalteparina (5000 UI sc., dosis ajustada por peso) y aspirina (80mg al día) y la otra tratada sólo con aspirina (80mg al día). Observaron un retraso en la presentación de la preeclampsia en la rama que recibió heparina (diferencia de riesgo: 8,7%: IC 95% 1,9-15,5; P = 0,012; NNT 12), sin una mejoría en la recurrencia, que no fue diferente entre ambas ramas.

El estudio TIPPS, realizado por Rodger et al. (2014b) es un estudio multinacional, randomizado y controlado que comparó dalteparina y placebo en mujeres con trombofilia hereditaria o adquirida con antecedentes de PE, DPP,

RCIU, pérdida del embarazo y TEV. Las trombofilias incluidas fueron: mutación del FVL homocigota y heterocigota, mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota y heterocigota, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina, y anticuerpos antifosfolípidos. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de 1: 1 a recibir dosis profiláctica de dalteparina anteparto antes de la semana 21 de gestación (5000 UI una vez al día hasta la semana 20 y dos veces al día desde la semana 20 hasta al menos la semana 37 de gestación) o a no recibirla (grupo de control). Finalmente se analizaron 143 pacientes que recibieron el tratamiento frente a 141 pacientes control. Encontraron que el uso de Dalteparina no redujo la incidencia del resultado primario compuesto: PE, RCIU (< percentil 10), pérdida gestacional y TEV en el análisis de intención de tratar (dalteparina 25/146 [17,1%; IC del 95% 11,4-24,2%] versus no dalteparina 27/143 [18,9%, IC 95% 12,8-26,3%], diferencia de riesgo -1,8% [95% CI -10,6% a 7,1%]) y análisis en tratamiento (dalteparina 28/143 [19,6%] vs no dalteparina 24/141 [17%], diferencia de riesgo 2,6% [95% CI -6,4 a 11,6%]).

El estudio HAPPY de Martinelli et al. (2012) no mostró mejoría en la evolución obstétrica en un nuevo embarazo en pacientes con antecedentes de complicaciones gestacionales (PE, HELLP, pérdida gestacional > 15 semanas, feto pequeño para edad gestacional < percentil 10 y DPP > 24 semanas). Las gestantes se remitieron para el estudio antes de la semana 12 y, tras comprobar que reunían los criterios de inclusión, fueron asignadas aleatoriamente a recibir dosis bajas de nadroparina (3800 UI sc. al día) y supervisión médica frente a supervisión médica sólo. Se excluyeron gestantes

con anticuerpos antifosfolípidos positivos. El estudio fue detenido por su futilidad en el momento del primer análisis intermedio. De las 128 mujeres disponibles para el análisis final, 13 de las 63 (21%) asignados al azar al tratamiento con nadroparina en comparación con 12 de las 65 (18%) asignadas a vigilancia médica fueron analizadas. La diferencia de riesgo absoluto de las complicaciones entre los brazos de tratamiento (2,2; -1,6 a 16,0) no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,76$ ). Por lo tanto concluyeron que la nadroparina no prevenía las complicaciones tardías del embarazo en estas mujeres con riesgo de recidiva.

Gris et al. (2010) evaluaron si la administración de enoxaparina, en una cohorte de 160 mujeres con antecedente de desprendimiento de placenta en una gestación previa y sin pérdida fetal, disminuía las complicaciones vasculares mediadas por la placenta. Excluyeron a gestantes con anticuerpos antifosfolípido. Las pacientes fueron asignadas al azar a una dosis profiláctica diaria de enoxaparina a partir de tener un test de gestación positivo ( $n = 80$ ), o a no recibir profilaxis con heparina ( $n = 80$ ). El resultado primario fue un compuesto por al menos uno de los siguientes: DPP, PE, Peso al nacer <percentil 5 o pérdida fetal después de 20 semanas. La enoxaparina se asoció con una menor frecuencia de resultado primario: 12,5% ( $n = 10/80$ ) vs. 31,3% ( $25/80$ ),  $p = 0,004$ , razón de riesgo ajustada = 0,37, intervalo de confianza del 95% (0,18-0,77)  $P = 0,011$ . Concluyeron que la enoxaparina dada temprano en el embarazo disminuía las complicaciones vasculares.

También se evaluó en un estudio posterior (Gris et al., 2011) la efectividad de la enoxaparina, en mujeres con preeclampsia grave previa, para prevenir esta complicación. Incluyeron a gestantes con antecedente de preeclampsia severa previa pero sin pérdida fetal durante su primer embarazo y con anticuerpos antifosfolípidos negativos. Éstas fueron asignadas al azar, a partir de una prueba de embarazo positiva, a recibir una dosis profiláctica diaria de enoxaparina (40mg) + aspirina 100mg (n = 112) frente a aspirina 100mg al día (n = 112) hasta el trabajo de parto. El resultado primario fue uno de los siguientes: preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, peso al nacer  $\leq$  percentil 5 o pérdida fetal después de 20 semanas. La enoxaparina se asoció con una menor frecuencia de resultado primario: 8,9% (n = 10/112) frente a 25% (28/112), p = 0,004, razón de riesgo = 0,32, intervalo de confianza del 95% (0,16-0,66), p = 0,002. Concluyeron con este estudio que la enoxaparina administrada precozmente durante el segundo embarazo disminuía la incidencia de complicaciones vasculares placentarias en mujeres con antecedente de preeclampsia grave durante su primer embarazo. Además, encontraron que la enoxaparina era segura, sin efectos secundarios evidentes, trombocitopenia ni aumento de hemorragia.

La revisión de Walker, Ferguson y Allen (2003) pretendía evaluar los efectos de la heparina sobre los resultados del embarazo en mujeres con una trombofilia, incluyendo en su revisión ensayos controlados aleatorizados que compararan la heparina con placebo o con la ausencia de tratamiento o ensayos controlados aleatorios que compararan dos tratamientos cualquiera. Las trombofilias incluidas fueron: mutación del factor V Leiden, mutación

G20210A del gen de la protrombina, déficit de proteína S, déficit de proteína C, déficit de antitrombina III; y de las adquiridas incluyeron anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e hiperhomocisteinemia. Los resultados incluyeron: muerte anteparto, preeclampsia, desprendimiento de placenta, fetos pequeños para la edad gestacional (< percentil 10) y complicaciones maternas (ETEV o derivadas de la administración de heparina), sin embargo, no pudieron informar de ningún resultado ya que en ese momento ningún estudio reunió los criterios para ser incluido.

Rodger et al. (2014c) publicaron un metaanálisis que ha sido recientemente actualizado (Duffet & Rodger, 2015). Incluyeron un total de 987 pacientes procedentes de 7 ensayos y con antecedentes de muerte fetal > 12 semanas, DPP, PE Y RCIU. Fueron incluidas pacientes con y sin trombofilia, estando las trombofilias tanto hereditarias como adquiridas presentes en un 39% de las pacientes. Como objetivo primario (PE, DPP, pequeño para edad gestacional  $\leq$  percentil 10 o pérdida tardía del embarazo), se observó una disminución del 48% del riesgo relativo con el uso de HBPM (RR 0,57 IC 95%: 0,36-0,91), con alto grado de heterogeneidad. El beneficio del tratamiento no se observó si el análisis se limitaba solamente a los estudios multicéntricos (RR 0,86 IC 95%: 0,53-1,41) o solo a los registrados (RR 1,08 IC 95%: 0,74-1,60). En un análisis secundario limitado al análisis de las complicaciones severas (PE temprana, DPP severo, RCIU con percentil  $\leq$  5 o pérdida del embarazo > 20 semanas) el resultado fue significativo con un 61 % de reducción del riesgo en las tratadas con HBPM (RR 0,39 IC 95%: 0,23-0,65). Indicaron que estos hallazgos tienen que ser interpretados con precaución, debido a los diseños de

los estudios incluidos. Si señaló que en la subpoblación de mujeres con antecedentes de complicaciones severas (PE de inicio temprano, DPP severo, RCIU  $\leq$  percentil 5 o pérdida del embarazo  $>$  20 semanas), había un posible beneficio para la HBPM para prevenirlas, pero se basó en pruebas de menor calidad (ensayos de un solo centro, no registrados).

Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis similar (Rodger et al., 2016). Para identificar qué pacientes se habían beneficiado y que eventos había prevenido el uso de HBPM, se realizó un metaanálisis de de datos de pacientes individuales. Se incluyeron 8 ensayos aleatorios. El resultado primario fue: PE de inicio temprano ( $<$ 34 semanas) o grave, recién nacido pequeño para edad gestacional ( $<$ percentil 5), pérdida de embarazo tardía ( $\geq$ 20 semanas de gestación) y desprendimiento de placenta. Se analizaron los datos de 963 mujeres: 480 asignadas al azar a tratamiento con HBPM y 483 asignadas aleatoriamente a no recibir el tratamiento. El 42% de las participantes tenían trombofilia. En el análisis primario, la HBPM no redujo significativamente el riesgo de complicaciones recurrentes del embarazo mediadas por la placenta: tratadas 62/444 (14%) versus no tratamiento 95/443 (22%) diferencia absoluta -8%, IC 95%: -17,3 - 1,4,  $p = 0,09$ ; RR 0,64; IC 95%: 0,36 - 1,11,  $p = 0,11$ ). Se observó una heterogeneidad significativa entre los ensayos de centro único y multicéntricos. En los análisis de subgrupos, la HBPM en ensayos multicéntricos redujo el resultado primario en mujeres con antecedente de DPP ( $p = 0,006$ ), pero no lo redujo en ninguno de los otros subgrupos de complicaciones previas. Concluyeron que la HBPM no parece

reducir el riesgo de recurrencia de las complicaciones mediadas por la placenta en mujeres de riesgo.

Otro estudio, ha evaluado el beneficio de la profilaxis anteparto con HBPM sobre las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta, excluyendo a las gestantes con trombofilia hereditaria. La revisión sistemática de Dodd, McLeod, Windrim y Kingdom, 2013) publicada por Cochrane evaluó el uso de heparina en la prevención de disfunción placentaria, ya que parten de que las complicaciones del embarazo como la preeclampsia y la eclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino y el desprendimiento de la placenta tienen un origen común relacionado con anomalías en el desarrollo y función de la placenta. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios que compararon el tratamiento antitrombótico prenatal (solo o en combinación con otros agentes) con placebo o ningún tratamiento, o cualquier otro tratamiento en el período prenatal para mejorar los resultados de salud materna o del lactante en mujeres que se consideran en riesgo de disfunción placentaria. Se excluyeron los estudios que incorporaron pacientes con trombofilia, pérdida gestacional recurrente o TEV. Este metaanálisis reportó un beneficio de la HNF/HBPM en la mortalidad perinatal estadísticamente significativa (seis estudios; 653 mujeres; cociente de riesgos [CR] 0,40; intervalo de confianza del 95%: 0,20-0,78), parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación (tres estudios; 494 mujeres; CR 0,46; IC del 95%: 0,29-0,73) y antes de las 37 semanas (cinco estudios; 621 mujeres; CR 0,72; IC del 95%: 0,58- 0,90). También mostró un beneficio en los objetivos secundarios como el peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (siete estudios; 710 lactantes; CR 0,41; IC

del 95%: 0,27- 0,61), pero no en la PE (CR 0,38; IC del 95%: 0,10-1,40) o DPP (CR 0,41; IC del 95%: 0,27-0,61).

Existen otros estudios que han evaluado específicamente la terapia anticoagulante en mujeres con abortos recurrentes y/o pérdidas gestacionales.

Brenner, Hoffman, Blumenfeld, Weiner y Younis (2000) también evaluaron la eficacia de la HBPM en mujeres con pérdidas fetales recurrentes y trombofilia diagnosticada. Evaluaron la eficacia y seguridad de la enoxaparina en 50 mujeres diagnosticadas de trombofilia y con pérdida recurrente del embarazo ( $\geq 3$  pérdidas en el primer trimestre,  $\geq 2$  pérdidas en el segundo trimestre y/o 1 pérdida en el tercer trimestre). Tras el diagnóstico de trombofilia, 61 embarazos posteriores fueron tratados con enoxaparina (HBPM) desde el inicio de la gestación hasta 4 semanas después del parto. La dosis fue de 40 mg / día en mujeres con trombofilia única y 80 mg / día en defectos combinados. Se administró aspirina, 75 mg al día, además de enoxaparina a mujeres con síndrome antifosfolípido. Informaron que 46 de 61 gestaciones tratadas con enoxaparina finalizaron con nacidos vivos (75%) en comparación con 38/193 (20%) de los embarazos previos no tratados de estas 50 mujeres antes de ser diagnosticadas de trombofilia ( $p < 0.00001$ ). En 23 mujeres sin un hijo vivo (82 gestaciones no tratadas) que posteriormente fueron tratadas obtuvieron 26/31 (84%) partos exitosos ( $p < 0,0001$ ); y en 20 mujeres con un hijo vivo anterior, la terapia antitrombótica mejoró el parto exitoso de 33/86 (38%) a 20/21 (95%) ( $p < 0,0001$ ). Estos autores, según sus resultados, concluyeron que la enoxaparina era segura y eficaz en la prevención de la pérdida de embarazo en mujeres con trombofilia hereditaria y/o adquirida.

Gris et al. (2004) realizaron un estudio prospectivo para evaluar el efecto de la tromboprolifaxis en mujeres con una pérdida inexplicable de embarazo a partir de la 10<sup>a</sup> semana de amenorrea. Se incluyeron 160 mujeres con mutación del FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina (todas heterocigotas) o déficit de proteína S. Se excluyeron del estudio mujeres que presentasen cualquier otra causa relacionada con el evento, así como si habían presentado alguna pérdida antes de la semana 10 de gestación. Se les administró aspirina 100mg diarios o enoxaparina 40 mg a partir de la semana 8 de gestación. 23/80 pacientes tratadas con aspirina y 69/80 tratadas con enoxaparina tuvieron un parto de un recién nacido vivo sano (OR 15,5; IC del 95%: 7-34, P < 0.0001). La enoxaparina fue superior a la dosis baja de aspirina en cada subgrupo definido de acuerdo con el trastorno trombofílico constitucional subyacente. El peso del recién nacido también fue mayor en las mujeres tratadas con enoxaparina (mediana 3043gr. en las tratadas con heparina frente a 2742gr. en las tratadas con aspirina, p < 0.0005). Concluyeron que la enoxaparina administrada a partir de la 8<sup>a</sup> semana de amenorrea en las pacientes portadoras de las mutaciones citadas y con antecedente de una pérdida gestacional inexplicada a partir de la semana 10 de amenorrea parecía ser un tratamiento seguro y más eficaz que las dosis bajas de aspirina y apoyaron el uso de la misma en estos embarazos de riesgo.

Laskin et al. (2009) realizaron un ensayo controlado aleatorizado para comparar las tasas de nacidos vivos en mujeres con pérdida recurrente del embarazo y anticuerpo antifosfolípidos y/o trombofilia heredada y/o anticuerpo antinuclear, tratadas con heparina de bajo peso molecular más aspirina o aspirina sola. Los grupos de tratamiento fueron estratificados en función de

presentar o no anticuerpos antifosfolípidos y según las pérdidas precoces o tardías. Se seleccionaron 859 mujeres y 88 (10,2%) de ellas cumplieron criterios de inclusión, quedaron embarazadas y fueron asignadas al azar para recibir HBPM+ aspirina versus aspirina. La distribución de portadoras de anticuerpos antifosfolípidos fue similar en ambos grupos (47.7%). El ensayo se detuvo a los 4 años del comienzo cuando un análisis interino mostró que no había diferencias en las tasas de nacidos vivos en los 2 grupos: 35/45 (77,8%) del grupo en tratamiento con aspirina y heparina frente a 34/43 (79,1%) en el grupo de aspirina sola ( $p = 0,71$ ).

El estudio ALIFE 1 (Kaandorp et al., 2010) evaluó el uso de aspirina y heparina en mujeres con abortos recurrentes inexplicados, definido como por lo menos 2 pérdidas de embarazo  $\leq 20$  semanas e inexplicadas por la ausencia de causas que lo justificasen (progenitores con cariotipos anormales, alteración uterina materna, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, niveles elevados de homocisteína en ayuno). Se excluyeron las mujeres que tenían tromboembolismo venoso o arterial previo, que tenían indicación de tratamiento anticoagulante por otros motivos y trastornos endocrinos (diabetes mellitus o disfunción tiroidea no tratada). En el ensayo se inscribieron 364 mujeres entre las edades de 18 y 42 años. Fueron asignadas al azar (antes de la semana 6 de gestación) a recibir diariamente 80 mg de aspirina más nadroparina subcutánea (2850 UI,  $n=123$ ), 80 mg de aspirina sola ( $n=120$ ) o placebo ( $n=121$ ). La medida de resultado primaria fue la tasa de nacidos vivos. No hubo interacciones significativas entre la asignación al grupo de estudio y la presencia o ausencia de trombofilia hereditaria, nacimiento de un recién nacido vivo anterior, edad o número de abortos previos. Respecto al resultado

primario, las tasas de nacidos vivos no difirieron significativamente entre los tres grupos de estudio: 54,5% en el grupo que recibió aspirina más nadroparina, 50,8% en el grupo tratado con aspirina y 57,0% en el grupo placebo.

El estudio HABENOX (Visser et al., 2011) tuvo como objetivo comparar el efecto de la enoxaparina y / o la aspirina para prevenir el aborto recurrente en mujeres con o sin trombofilia. Se realizó ensayo multicéntrico aleatorizado doble ciego (para aspirina) entre 207 mujeres con tres o más abortos espontáneos consecutivos en el primer trimestre (<13 semanas), dos o más abortos espontáneos en el segundo trimestre (13-24 semanas) o una pérdida fetal en el tercer trimestre combinada con un aborto involuntario del primer trimestre. Las mujeres fueron asignadas al azar antes de la semana 7 de gestación a enoxaparina 40 mg y placebo (n = 68), enoxaparina 40 mg y aspirina 100 mg (n = 63) o aspirina 100 mg (n = 76). El resultado primario fue la tasa de nacidos vivos: 71% (RR 1,17, intervalo de confianza del 95%: 0,92-1,48) para la enoxaparina y el placebo, 65% (RR 1,08; IC del 95%: 0,83-1,39) para la enoxaparina y la aspirina en comparación con la aspirina sola (61%, grupo de referencia); por lo tanto también concluyeron que no había diferencia significativa en la tasa de nacidos vivos entre los grupos.

El ensayo SPIN (Clark et al., 2010) fue diseñado para evaluar si el tratamiento con enoxaparina y dosis bajas de aspirina junto con la vigilancia intensiva del embarazo, reduce la tasa de pérdida de embarazo en comparación con la vigilancia intensiva del embarazo, en mujeres con historia de 2 o más pérdidas gestacionales consecutivas previas  $\leq$  24 semanas (excluyendo síndrome antifosfolípido y otras causas potenciales de los

resultados, sin excluir trombofilias hereditarias). Las participantes (n = 294), antes de la semana 7 de gestación, fueron asignadas aleatoriamente a recibir enoxaparina 40 mg por vía subcutánea y 75 mg de aspirina por vía oral una vez al día, junto con una intensa vigilancia del embarazo o solo vigilancia intensiva del embarazo ambas intervenciones hasta la semana 36. La medida de resultado primaria fue la tasa de pérdida de embarazo: de las 147 participantes que recibieron la intervención farmacológica, se produjeron 32 (22%) pérdidas de embarazo, en comparación con 29 pérdidas (20%) en las 147 gestantes que recibieron vigilancia intensiva sola (OR 0,91, IC del 95%: 0,52-1,59 de tener un embarazo exitoso con intervención farmacológica), por lo que este ensayo no apoyó en el uso de esta intervención en estas mujeres.

Más recientemente se ha publicado un ensayo multicéntrico, ETHIG II (Schleussner et al., 2015) en el que se randomizaron 449 con antecedentes de 2 o más abortos consecutivos tempranos y/o un aborto tardío a recibir 5000 UI de dalteparina y un complejo multivitamínico frente a un complejo multivitamínico sólo. Las mujeres fueron incluidas en el estudio entre las semanas 5 a 8 tras confirmar ecográficamente una gestación viable. Se excluyeron las pacientes con síndrome antifosfolípido, pero no a las gestantes con trombofilia hereditaria, aunque la mayoría no la tenían. El resultado primario fue la continuidad del embarazo en la semana 24 de gestación: 191 de 220 (86,8%) y 188 de 214 (87,9%) continuaban su embarazo en los grupos de intervención y control, respectivamente (diferencia absoluta: -1,1 IC del 95: -7,4- 5,3). Los resultados secundarios incluyeron la tasa de nacidos vivos y las complicaciones tardías del embarazo: Las tasas de nacidos vivos fueron 86,0% (185 de 215 mujeres) y 86,7% (183 de 211 mujeres) en los grupos de

intervención y control, respectivamente (diferencia absoluta: -0,7 IC del 95%: -7,3- 5,9). Hubo 3 muertes fetales intrauterinas (1 con HBPM); 9 casos de preeclampsia (3 con HBPM) y 11 casos de restricción del crecimiento intrauterino (5 mujeres habían usado HBPM). Concluyeron que la HBPM profiláctica diaria no aumentaba la continuidad de la gestación ni las tasas de nacidos vivos, aunque este ensayo estuvo limitado porque no se usaron inyecciones de placebo, ni se cegó el personal ni los pacientes.

El metaanálisis de Areia, Fonseca, Areia y Moura (2016) tenía como objetivo determinar en mujeres con trombofilia hereditaria si el uso de la combinación de HBPM y aspirina es mejor que la aspirina sola. Se incluyeron 4 ensayos randomizados (ALIFE 1, HABENOX, FRUIT, HepSA) incluyendo solo a mujeres con trombofilia hereditaria: portadoras de la mutación del FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina, mutación de la MTHFR, déficit de proteína C, S y antitrombina III. La principal medida de resultado fue la tasa de nacidos vivos, definida como recién nacido vivo después de la semana 24 de gestación. Se compararon los resultados 222 mujeres, con trombofilia hereditaria y 3 o más pérdidas de tempranas, 2 o más pérdidas tardías y en uno se incluyó PE, que habían recibido HBPM y aspirina frente a aspirina sola. En cuanto al resultado primario, no se observó un beneficio significativo, tampoco en los objetivos secundarios (parto prematuro entre 34-37 semanas, pérdida gestacional antes de las 14 semanas, preeclampsia y recién nacidos con bajo peso).

El metaanálisis de Skeith et al. (2016) incluyó 8 ensayos controlados aleatorios que compararon la HBPM versus ninguna HBPM en mujeres con trombofilia hereditaria y pérdida del embarazo  $\geq 10$  semanas o pérdida

recurrente precoz (> 2 pérdidas <10 semanas). 483 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. No hubo diferencias significativas en las tasas de nacimientos vivos con el uso de HBPM en comparación con no usarla en las mujeres con antecedente de pérdida recurrente (RR 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,55-1,19; P = 0,28), lo que sugirió que no había beneficio de HBPM en la prevención de la pérdida recurrente del embarazo en mujeres con trombofilia hereditaria. Cuando se analizaron las pacientes con pérdida tardía (n= 308) la diferencia en la tasa de recién nacidos no fue significativa cuando se incluían sólo los ensayos multicéntricos: 90.8% en las tratadas con HBPM frente a 81.9% sin tratamiento; cuando se incluían los ensayos de un solo centro si se encontraron diferencias (84,2% con tratamiento frente a 59% sin tratamiento), aunque ésta tampoco fue significativa. En las mujeres con aborto recurrente precoz se concluyó que no podía excluirse el efecto beneficioso de la heparina por el número limitado de pacientes (n=66).

#### ENSAYOS EN MARCHA:

- ALIFE2 (de Jong et al., 2015): cuyo objetivo es evaluar la eficacia de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en mujeres con trombofilia hereditaria y aborto espontáneo recurrente y/o muerte fetal. Se trata de un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado cuya población de estudio son mujeres embarazadas de menos de 7 semanas de gestación con trombofilia hereditaria confirmada y antecedentes de 2 o más abortos espontáneos y/o muerte fetal intrauterina. La intervención es la administración de enoxaparina 40 mg al día por vía subcutánea antes de las 7 semanas de gestación y vigilancia frente a vigilancia del embarazo solo. El resultado primario es el nacimiento de un recién nacido vivo; y los resultados secundarios de eficacia incluyen: aborto

involuntario, preeclampsia, síndrome HELLP, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta, parto prematuro y malformaciones congénitas.

- EPPI (Groom, McCowan, Stone, Chamley & McLintock, 2016): ensayo controlado aleatorio multicéntrico abierto para determinar el efecto de la HBPM, la enoxaparina, en la prevención de la recurrencia de la preeclampsia y / o RCIU en mujeres de alto riesgo debido a sus antecedentes obstétricos. Los criterios de inclusión son: un embarazo simple entre 6 y 16 semanas con la gestación previa más reciente con una duración > 12 semanas y uno de los siguientes: preeclampsia y nacimiento antes de las 36 semanas de gestación, pequeño para la edad gestacional (peso < percentil 10) y nacimiento antes de las 36 semanas o pequeño para edad gestacional (peso < percentil 3) en cualquier gestación previa. La aleatorización se ha estratificado según si las mujeres presentan el diagnóstico de trombofilia heredada o no para asegurar una distribución igual entre los grupos de estudio; y las mujeres son asignadas aleatoriamente a "atención estándar de alto riesgo" o "atención estándar de alto riesgo" más enoxaparina 40 mg al día, desde el reclutamiento (semanas 6 a 16 de gestación) hasta la semana 36 o el parto si éste ocurre antes. La atención estándar de alto riesgo incluye el uso de aspirina 100 mg al día y de calcio 1000-1500 mg al día (a menos que sólo haya tenido un RCIU previo sin preeclampsia). El resultado primario es preeclampsia y / o RCIU < percentil 5 de peso al nacimiento. El análisis será por intención de tratar.

## RECOMENDACIONES ACTUALES: CRIBADO Y TRATAMIENTO

En cuanto a la asociación entre trombofilias y complicaciones vasculares mediadas por la placenta, como se ha visto en el capítulo de complicaciones obstétricas, existen discrepancias, al igual que en los estudios sobre el tratamiento anticoagulante con heparina en gestantes con trombofilia.

### Recomendaciones de las principales guías

- ❖ ACOG 2013: La guía publicada por el “American College of Obstetricians and gynecologists” (ACOG) (Lockwood, Wendel & Silverman, 2013) indica que el cribado de trombofilias es controvertido, que es útil solo cuando los resultados afectan a las decisiones de manejo de estas pacientes y que no es útil en situaciones donde el tratamiento ya estaría indicado por otros factores de riesgo. Según sus recomendaciones el cribado de trombofilias podría ser considerado en los siguientes escenarios, que son las recomendaciones para el estudio en la población general:

- \* Historia personal de tromboembolismo venoso que no se asoció con un factor de riesgo (por ejemplo, fracturas, cirugía e inmovilización prolongada).

- \* Familiar de primer grado con antecedente de trombofilia de alto riesgo.

En otras situaciones no recomiendan cribado de rutina. En la misma guía especifican que el screening en mujeres con antecedente de pérdida fetal recurrente o desprendimiento placentario tampoco está recomendado, ya que no está claro si la terapia anticoagulante reduce la recurrencia y que aunque puede haber una asociación en estos casos, no hay suficiente evidencia clínica de que la profilaxis anteparto con heparina de bajo peso molecular evite la

recurrencia. Además, tampoco encuentran evidencia suficiente de asociación y, por tanto, evidencia insuficiente para la detección de trombofilias hereditarias o tratamiento de mujeres que las presenten y tengan antecedentes obstétricos de restricción del crecimiento fetal o preeclampsia. Si que este colectivo indica que la detección de anticuerpos antifosfolípidos puede ser apropiada en pacientes con pérdida fetal (Branch, Holmgren & Goldberg, 2012).

En esta guía recomiendan que trombofilias estudiar en los pacientes que tienen la indicación: mutación del factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, proteína C y proteína S. No recomiendan el estudio del polimorfismo C677T de la MTHFR ni de niveles de homocisteína en ayunas, debido a la falta de asociación entre éstos y cualquier resultado negativo del embarazo, incluyendo el tromboembolismo venoso.

Sobre la trombopprofilaxis en gestantes con trombofilia hereditaria, las recomendaciones están basadas en el antecedente de tromboembolismo venoso y la presencia de otros factores de riesgo adicionales, aunque indican que todas las pacientes deben someterse a una evaluación de riesgos individualizada que puede modificar las decisiones en cuanto a tratamiento y seguimiento. Como se ha expuesto, no dan recomendaciones de trombopprofilaxis en las gestantes con trombofilia hereditaria y complicaciones gestacionales por no encontrar asociación significativa (tabla 9):

Tabla 9

## Recomendaciones de tromboprofilaxis en gestantes con trombofilia hereditaria (ACOG)

Escenario clínico	Manejo anteparto	Manejo postparto
Trombofilia de bajo riesgo sin TEV previo	Vigilancia sin terapia anticoagulante	Vigilancia sin tratamiento anticoagulante o tratamiento anticoagulante postparto si presenta factores de riesgo adicionales
Trombofilia de bajo riesgo con historia familiar ( primer grado) de TEV	Vigilancia sin terapia anticoagulante	Tratamiento anticoagulante postparto o HBPM/HNF dosis intermedias
Trombofilia de bajo riesgo con episodio único previo de TEV –sin tratamiento anticoagulante prolongado	Vigilancia sin terapia anticoagulante o HNF/HBPM a dosis profilácticas o intermedias	Tratamiento anticoagulante postparto o HBPM/HNF dosis intermedias
Trombofilia de alto riesgo sin TEV previo	Vigilancia sin terapia anticoagulante o HNF/HBPM a dosis profilácticas o intermedias	Tratamiento anticoagulante postparto o HBPM/HNF dosis intermedias durante 6 semanas (debe continuar mínimo con la misma terapia que anteparto)
Trombofilia de alto riesgo con historia familiar ( primer grado) de TEV o con episodio único previo de TEV –sin tratamiento anticoagulante prolongado	HNF/HBPM a dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas	Tratamiento anticoagulante postparto (algunos expertos ofrecen como alternativa la vigilancia sin tratamiento)
No trombofilia y episodio previo de TEV único asociado a factor de riesgo transitorio que ya no está presente (excluyendo embarazo y tratamiento con estrógenos.	Vigilancia sin terapia anticoagulante	Tratamiento anticoagulante postparto
No trombofilia y episodio previo de TEV único asociado a factor de riesgo transitorio que embarazo o tratamiento con estrógenos.	HNF/HBPM a dosis profilácticas	Tratamiento anticoagulante postparto
No trombofilia y episodio previo de TEV único no asociado a factor de riesgo (idiopático)- sin tratamiento anticoagulante prolongado	HNF/HBPM a dosis profilácticas	Tratamiento anticoagulante postparto
Con o sin trombofilia, pero con 2 o más episodios de TEV- sin tratamiento anticoagulante prolongado	HNF/HBPM a dosis profilácticas-terapéuticas	Tratamiento anticoagulante postparto o HBPM/HNF a dosis terapéuticos durante 6 semanas
Con o sin trombofilia, pero con 2 o más episodios de TEV- con tratamiento anticoagulante prolongado	HNF/HBPM a dosis terapéuticas	Reanudación del tratamiento anticoagulante a largo plazo

Abreviaturas: TEV, tromboembolismo venoso; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada.

Trombofilias de bajo riesgo: Factor V Leiden heterocigoto, mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, déficit de proteína C y S.

Trombofilias de alto riesgo: déficit de antitrombina, Factor V Leiden homocigoto, mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota, doble heterocigosis para Factor V Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina.

❖ CHEST 2012: La guía publicada por el “American College of Chest Physicians” (Bates et al., 2012) sigue la premisa de dar sus directrices en base a la evidencia disponible:

\* Prevención de la ETEV en gestantes con trombofilia y sin TEV previo:

- Para las gestantes sin historia previa de TEV portadoras homocigotas del factor V Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina y que tienen antecedentes familiares positivos de TEV, sugieren la profilaxis anteparto con HBPM a dosis profilácticas o intermedias y profilaxis postparto durante 6 semanas con HBPM a dosis profilácticas o intermedias o antagonistas de la vitamina K dirigidos a mantener el INR entre 2-3 en lugar de no profilaxis (Grado 2B).

- Para las gestantes con otras trombofilias (heterocigotas para la mutación del FVL y mutación del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, proteína C y S) y sin TEV previa que tengan antecedentes familiares positivos de TEV, sugieren la vigilancia clínica anteparto y la profilaxis postparto con HBPM a dosis profiláctica o intermedia o antagonistas de la vitamina K para mantener el INR entre 2-3 en lugar de la atención de rutina (Grado 2C).

- Para las gestantes sin antecedentes de TEV portadoras homocigotas del factor V Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina y que no tienen antecedentes familiares positivos de TEV, sugieren la vigilancia clínica anteparto y profilaxis postparto durante 6 semanas con HBPM a dosis profilácticas o intermedias o antagonistas de la vitamina K dirigidos a mantener el INR entre 2-3 en lugar de no profilaxis (Grado 2B).

- Para gestantes heterocigotas para la mutación del FVL y mutación del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, proteína C o S y sin TEV previo que no tengan antecedentes familiares positivos de TEV, sugieren vigilancia clínica antes y después del parto en lugar de profilaxis farmacológica (Grado 2C).

- En las pacientes con Factor V de Leiden o del gen de la protrombina 20210 heterocigotas o con déficits de proteínas en las que coincidan factores de riesgo adicionales (edad >35 años, obesidad, multiparidad, hábito tabáquico, embarazo gemelar, etc...), debe considerarse la introducción de HBPM (dosis profiláctica o intermedia) ante y posnatal.

\* Trombofilias y complicaciones gestacionales:

- Para las mujeres con pérdida recurrente del embarazo precoz (tres o más abortos espontáneos antes de las 10 semanas de gestación), recomiendan la detección de anticuerpos antifosfolípidos (Grado 1B).

- Para las mujeres con antecedentes de complicaciones del embarazo, sugieren no realizar estudios de trombofilia hereditaria (Grado 2C).

- Para las mujeres que cumplen los criterios de laboratorio para el síndrome antifosfolípido y cumplen con el criterio clínico de antecedente de tres o más pérdidas de embarazo < 10 semanas, recomiendan la administración anteparto de HNF o HBPM a dosis profiláctica o intermedia combinada con bajas dosis de aspirina (75 a 100mg al día) frente a no tratar (Grado 1B).

- Para las mujeres con trombofilia heredada y antecedentes de complicaciones del embarazo, sugieren no usar profilaxis antitrombótica (Grado 2C).

❖ RCOG (2011): La guía publicada por el “Royal College of Obstetricians and Gynecologists” (RCOG) (Regan et al., 2011) da las siguientes recomendaciones:

\* Sobre el estudio de trombofilias:

- Anticuerpos antifosfolípidos: en mujeres con aborto recurrente de primer trimestre (3 o más abortos) o una o más pérdidas del segundo trimestre (grado de recomendación D).

- Trombofilia hereditaria: recomiendan estudiar mutación del FVL, mutación G20210A del gen de la protrombina y déficit de proteína S en mujeres con pérdidas a partir del segundo trimestre (grado de recomendación D).

\* Sobre las opciones terapéuticas sugieren:

- Considerar el tratamiento con aspirina y heparina en gestantes con síndrome antifosfolípido (grado de recomendación B).

- No hay suficiente evidencia para tratar con heparina a mujeres con pérdidas del primer trimestre y trombofilia hereditaria (grado de recomendación C).

- La heparina puede mejorar la tasa de recién nacidos en mujeres con trombofilia hereditaria y aborto del segundo trimestre (grado de recomendación A).

❖ La guía de la “Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada” (SOGC) (Chan et al., 2014) dan las siguientes recomendaciones.

\* Sobre el screening en gestantes con antecedentes de eventos adversos del embarazo:

- No recomiendan estudio universal de trombofilias hereditarias en mujeres con complicaciones adversas del embarazo (PE severa, RCIU y muerte fetal tardía) (II-2D b).

- Recomiendan estudiar síndrome antifosfolípidos en mujeres con aborto recurrente o una muerte fetal tardía (I-B).

\* Sobre la profilaxis para prevenir los citados eventos adversos:

- Recomiendan HBPM y ácido acetilsalicílico en mujeres con síndrome antifosfolípido confirmado (I-C).

- No recomiendan el uso de HBPM y bajas dosis de aspirina en mujeres con abortos recurrentes en ausencia de síndrome antifosfolípido (I-E).

- Indican que la HBPM no debe usarse de rutina en mujeres con antecedente de de complicaciones mediadas por la placenta con o sin trombofilia (excepto síndrome antifosfolípido) (I-C).

## Recomendaciones en la práctica clínica

Encontramos que la mayoría de las guías publicadas en los últimos años basadas en la evidencia son cada vez más estrictas a la hora de dar una recomendación si no existe evidencia. Las guías o recomendaciones que son elaboradas por consenso no suelen ser tan restrictivas a la hora de indicar la realización de un estudio o tratamiento en las gestantes con malos antecedentes obstétricos. Y por último tenemos la práctica clínica habitual, en la que es muy frecuente la realización de estudios de trombofilia en base a resultados adversos del embarazo y el uso de tromboprofilaxis.

El cribado de trombofilias en la población general incluye:

- \* Pacientes con historia personal de tromboembolismo venoso no asociado a factores de riesgo (fractura, cirugía, inmovilización prolongada...).

- \* Familiar de primer grado con historia de trombofilia de alto riesgo de tromboembolismo venoso antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo.

Son numerosos los grupos clínicos que indican el estudio no sólo en el contexto de cribado en la población general, sino también otras situaciones.

En Andalucía, el grupo PROTEGES (Grupo andaluz para la profilaxis del trombo-embolismo gestacional) (Gutiérrez et al., 2014) ha elaborado un documento de consenso basado en el análisis de la información que hay disponible y también en la experiencia de sus miembros (ginecólogos-obstetras, internistas y hematólogos), y han dado unas recomendaciones para intentar aunar la importante variabilidad que existe actualmente en el manejo

de estas mujeres y con el propósito de ayudar en la toma de decisiones que el médico debe realizar a diario en la práctica clínica:

\* Manejo de los abortos en mujeres con trombofilia:

- Abortos recurrentes: al menos tres consecutivos, en mayores de 35 años puede considerarse la misma actitud al menos a partir de dos abortos.
- Aborto precoz: antes de la semana 12.
- Aborto tardío: entre las semanas 12 y 22.
- Muerte fetal intraútero: a partir de la semana 22.

- En mujeres con abortos recurrentes, o un aborto tardío o una muerte fetal intraútero, debe recomendarse la realización de un estudio de anticuerpos antifosfolípido y trombofilia hereditaria.

- Si se identifica AFF (independientemente de confirmarlo con una segunda determinación a partir de las 12 semanas) se recomienda, en caso de nueva gestación, HBPM en dosis profilácticas y AAS en dosis bajas (100mg/día) durante toda la gestación, prolongando después la HBPM hasta 6 semanas tras el parto.

- Si se identifica un déficit de antitrombina se recomendará profilaxis con HBPM (dosis intermedias ajustadas para niveles de anti-Xa de 0.6 -1.0 U/ml) durante toda la gestación hasta 6 semanas postparto. En esta trombofilia debe valorarse el uso de concentrados antitrombina postparto.

- Si se identifica una trombofilia hereditaria diferente al déficit de antitrombina puede ofrecerse profilaxis con HBPM en dosis profilácticas o

intermedias durante toda la gestación y hasta 6 semanas postparto. Al ser una recomendación con un grado de evidencia más bajo, se debe solicitar el consentimiento informado de la paciente.

\* Manejo de otras complicaciones vasculares gestacionales:

- Se consideran: muerte fetal tardía, DPP, RCIU y PE.
- Si la mujer presenta AFF, ante una nueva gestación se iniciará la administración de AAS en dosis bajas junto con HBPM profiláctica.
- Además de AFF deberá realizarse un estudio de trombofilia hereditaria que incluya como mínimo el déficit de antitrombina, déficit de proteínas C y S, y las mutaciones del FVL y G20210A del gen de la protrombina.
- Si se detecta trombofilia hereditaria, se sugiere en el siguiente embarazo iniciar la HBPM en dosis profiláctica durante la gestación y en el puerperio. El AAS como tratamiento único sería insuficiente.
- En caso de preeclampsia, el tratamiento de elección es AAS, pero si hay trombofilia hereditaria se recomienda añadir HBPM en dosis profiláctica.

En el escenario de esta tesis doctoral, el Hospital Materno Infantil de Málaga, se realiza el cribado a mujeres que ha experimentado complicaciones gestacionales, siendo los criterios de inclusión en esta población:

- 2 o más abortos
- Preeclampsia o eclampsia.

- Desprendimiento prematuro de placenta.
- Prematuridad por complicación mediada por la placenta.
- Muerte fetal intrauterina.
- Retraso del crecimiento fetal.
- Enfermedad tromboembólica en la gestación.

El estudio indicado en principio es el siguiente: déficit de antitrombina, proteína C y proteína S. Mutación del FVL y mutación G20210A del gen de la protrombina. Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM y anti  $\beta$  2 glicoproteína I IgG e IgM) y niveles de homocisteína en ayunas. Hasta hace unos años también se estudiada la mutación C677T de la MTHFR.

Si las mujeres cumplen criterios clínicos con alta sospecha y negatividad de estas pruebas, se ampliará el estudio con: fibrinógeno, plasminógeno, alfa 2 antiplasmina, FVIII, FXII y mutación C46T del FXII.

Las recomendaciones seguidas son las siguientes en el caso de positividad en las pruebas de trombofilia hereditaria:

- Iniciar tratamiento con HBPM profiláctica desde el inicio del embarazo:
  - Déficit de antitrombina
  - Déficit de proteína S (<60%)
  - Déficit de proteína C

- Mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota/heterocigota
- FVL homocigota/heterocigota
- Resistencia a la proteína C activada
- Asociados.

## TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE EN OBSTETRICIA

Como se ha expuesto previamente el embarazo es un estado protrombótico y es esta hipercoagulabilidad la que se ha supuesto en parte como responsable de las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta. El uso de la terapia anticoagulante durante el embarazo es un reto debido a las posibles complicaciones maternas y fetales. Durante este periodo es de vital importancia considerar la posibilidad de toxicidad fetal y/o teratogenicidad de estos fármacos, sin embargo, esta información es limitada ya por cuestiones éticas normalmente se excluye el embarazo de los ensayos clínicos farmacéuticos.

### Tratamientos anticoagulantes orales

#### ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K:

Los dicumarínicos (acenocumarol, dicumarol) actúan bloqueando la vitamina K y por tanto disminuyendo la síntesis hepática de los factores de la coagulación dependientes de esta vitamina: protrombina, Factor VII, Factor IX y Factor X. (Fuller, Turner, Polavarapu & Prabulos, 2013).

Estos fármacos son de administración oral y atraviesan la barrera placentaria. Su uso durante la gestación se asocia a riesgo de sangrado materno y fetal, abortos y malformaciones, por lo que está contraindicada su administración a gestantes. Las complicaciones hemorrágicas fetales son debidas a la inmadurez del hígado fetal y a los niveles bajos de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Las malformaciones fetales que se asocian con ellos son microcefalia, hipoplasia medio-facial, epíffisis punteadas,

hipoplasia de uñas y falanges y alteraciones del sistema nervioso central. La anomalía fetal más frecuente es la embriopatía de la warfarina o cumarina que consiste en una hipoplasia mediastínica y epífisis punteadas. La embriopatía ocurre típicamente después de la exposición intrauterina a los antagonistas de la vitamina K durante el primer trimestre del embarazo (Bates, 2012).

Su interrupción antes de la 6ª a la 8ª semana de gestación minimiza el riesgo de embriopatía. Las mujeres que se encuentren en tratamiento con AVK deberían cambiar a HNF o HBPM al menos 3 semanas previas a la planificación de un embarazo. Otra opción sería continuar con su tratamiento, pero realizándose pruebas de gestación frecuentes para poder realizar el cambio a heparina cuando conozca que está embarazada (antes de la 6ª-8ª semana de gestación) (Fuller, 2013). Si continuasen con el tratamiento durante el embarazo, deberían sustituirlo por HBPM o HNF al menos 3 semanas antes del parto (Bates, 2012).

Generalmente las pacientes que se encuentran en tratamiento con dicumarínicos antes de la gestación tienen que realizar la transición a dosis terapéuticas de heparina. La dosis de AVK requiere ajuste de rutina mediante el ratio del Tiempo de Protrombina (TP) expresado mediante INR con un rango entre 2-3 ó 2.5-3.5 según las indicaciones terapéuticas (Fuller, 2013).

#### ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS:

Son un grupo heterogéneo de fármacos de administración oral que actúan inhibiendo directamente a la trombina (Dabigatran) o al Factor Xa (Rivaroxaban y Apixaban). El uso de estos fármacos no está recomendado durante el embarazo (Fuller, 2013).

## Tratamientos anticoagulantes parenterales

### ❖ HEPARINAS

#### 1) HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)

No se absorbe vía oral, es de administración parenteral Intravenosa (IV) o Subcutánea (SC). Ejerce su función uniéndose y potenciando la actividad de la Antitrombina III que a su vez inactiva a la Trombina y a los factores procoagulantes activados Xa, IXa, XIa, XIIa.

No atraviesan la barrera placentaria por lo que no se asocian a riesgo de teratogenia o sangrado fetal (Toyoda, 2013).

La dosis anticoagulante para HNF IV se calcula en relación con el peso: Bolo de 80UI/Kg seguido de una perfusión continua de 18UI/Kg/hora.

El ajuste de dosis se realiza con el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TPTA) que se determina cada 4-6 horas hasta obtener unos niveles de 1.5 a 2.5 veces el tiempo de control.

La HNF SC es mucho menos utilizada en la actualidad. La dosis anticoagulante inicial es de 333UI/Kg seguida de 250UI/Kg cada 12 horas controlándose igualmente con el TPTA. Otro método para el control de dosis es mediante los niveles de anti Factor X activado (anti FXa) que se miden 4-6 horas tras la administración de la dosis de heparina. El rango anticoagulante se alcanza de 0.3-0.7 UI/ml de anti FXa.

Las dosis profilácticas de HNF en la gestación son variables:

- Primer trimestre: 5000UI a 7500UI cada 12 horas.

- Segundo trimestre: 7500UI a 10.000UI cada 12 horas.
- Tercer trimestre: 10.000UI cada 12 horas.

El rango de anti FXa profiláctico es entre 0.1-0.3UI/ml (Fuller, 2013).

#### Efectos adversos:

- Osteoporosis. La unión de la heparina a los osteoblastos determina una disminución en la actividad osteoblástica por lo que en las pacientes tratadas con heparinas durante más de 1 mes puede observarse una disminución de la densidad ósea. Este efecto es mayor con la HNF que con las HBPM. No se ha descrito pérdida de masa ósea en dosis profilácticas de heparina. Esta reducción es reversible y no suele requerir tratamiento.
- Reacciones cutáneas como reacciones alérgicas o necrosis en el punto de administración.
- Elevación transitoria de transaminasas. Hiperpotasemia. Alopecia.
- Trombopenia Inducida por Heparina (TIH): puede ser de 2 tipos diferentes.
  1. TIH tipo I: ocurre durante los 2 primeros días de tratamiento y es un descenso leve en la cifra de plaquetas. No se produce por mecanismo inmune y parece estar en relación con el efecto de la heparina sobre la activación plaquetaria. Se resuelve sin tratamiento y no requiere suspensión.
  2. TIH tipo II: suele ocurrir en los días 5º al 10º de inicio de la heparina y rara vez después de 14 días. Se produce por anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. Se acompaña de eventos trombóticos arteriales y/o venosos y lesiones necróticas en piel. Requiere la interrupción inmediata del tratamiento con heparina.

Para su detección se recomienda realizar un hemograma a los 7-10 días de iniciar el tratamiento y suspender la heparina si las cifras de plaquetas disminuyen un 50% o más del valor basal.

Los pacientes con antecedentes de TIH tipo II no deben recibir ningún tipo de heparina.

El riesgo de sufrir TIH varía según las diferentes poblaciones: El riesgo es mayor en HNF que en heparinas de bajo peso molecular. La incidencia es del 2.7 al 5% en mujeres no embarazadas con HNF. Las mujeres embarazadas son una población de bajo riesgo (menos del 1%), así como las mujeres menores de 40 años y durante el puerperio.

Para las mujeres gestantes que hayan sufrido una TIH se recomienda como anticoagulante el Danaparoido o el Fondaparinux (Hossain, Paidas, 2013), (Fuller, 2013), (Bates, 2012).

## 2) HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

Derivan de la HNF y tienen un mecanismo de acción similar al unirse a la antitrombina e inactivar al FXa, pero debido a su menor tamaño molecular no ejercen inhibición sobre la trombina, por lo que no alteran el TPTA. Se administran por vía subcutánea.

Tampoco atraviesan la placenta por lo que no se asocian a riesgo de teratogenia o sangrado fetal. En general su uso es más extendido y recomendado que las HNF dada su elevada biodisponibilidad, vida media

prolongada y menor incidencia de efectos adversos como la TIH (incidencia de 0.2% al 0.8%), osteoporosis y reacciones cutáneas locales.

Las HBPM se excretan vía renal y pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal (sobre todo con aclaramiento de creatinina inferior a 30mL/min). En estas pacientes puede considerarse el uso de HNF o controles mediante anti FXa.

La dosis varía según las recomendaciones de cada tipo de HBPM y el efecto terapéutico o profiláctico:

- Dalteparina
  - Terapéutica: 200UI/Kg cada 24 horas o 100UI/Kg cada 12 horas.
  - Profiláctica: 5000UI cada 24 horas.
- Enoxaparina
  - Terapéutica: 1mg/Kg cada 12 horas o 1.5mg/Kg cada 24 horas.
  - Profiláctica: 40mg cada 24 horas.
- Tinzaparina
  - Terapéutica: 175UI/Kg cada 24 horas.
  - Profiláctica: 4500UI cada 24 horas.
- Bemiparina
  - Terapéutica: 115UI/Kg cada 24 horas.
  - Profiláctica: 3500UI cada 24 horas.

En pacientes de alto riesgo trombótico o con un índice de masa corporal mayor a 40 se puede considerar aumentar la dosis profiláctica un 30% (dosis intermedia) y/o controles mediante niveles anti FXa.

La monitorización por antiFXa se debe realizar 3-4 horas tras la administración de la HBPM. El rango profiláctico se sitúa entre 0.2-0.6UI/ml y el rango terapéutico entre 0.6-1.2UI/ml. Éste control de tratamiento está recomendado realizarse cada 1 o 3 meses en mujeres embarazadas sujetas a dosis terapéuticas de HBPM, en obesidad y en caso de insuficiencia renal (Fuller, 2013).

## INHIBIDORES DEL FXa

### 1) DANAPAROIDE

Anticoagulante directo de uso parenteral con vida media de 25 horas, indicado en la embarazada en caso de TIH.

La administración es IV y requiere un bolo inicial según el peso:

- < de 60 Kg: 1500UI
- de 60Kg a 75Kg: 2250 UI
- de 75Kg a 90Kg: 3000 UI
- > de 90Kg: 3750 UI

La dosis de mantenimiento es de 400UI/hora durante 4 horas, posteriormente 300UI/hora durante otras 4 horas y posteriormente 200UI/hora.

El ajuste de dosis se realiza con niveles de anti FXa con un rango entre 0.5 a 0.8UI/ml. Su efecto no se puede revertir.

## 2) FONDAPARINUX

Pentasacárido relacionado con las HBPM que realiza su función anticoagulante mediante la antitrombina. Su administración es SC, tiene una vida media de 17 a 21 horas y su excreción es vía renal (en pacientes con enfermedad renal su dosis debe reducirse un 50%). Está indicado en la gestación en caso de alergia severa o contraindicación a las heparinas cuando no se disponga de Danaparoides. También está indicado en caso de TIH ya que no existe reacción cruzada con los anticuerpos anti heparina. Los efectos secundarios incluyen fiebre, náuseas, anemia, erupción cutánea y edema.

- Dosis profiláctica 2.5mg cada 24 horas SC en pacientes con peso superior a 50Kg (contraindicado en pesos inferiores).

- Dosis terapéutica:

- menos de 50Kg: 5mg cada 24 horas SC
- de 50Kg a 100Kg: 7.5mg cada 24 horas SC
- mayores de 100Kg: 10mg cada 24 horas SC

No requiere monitorización pero puede realizarse mediante niveles de anti FXa.

## INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA PARENTERALES

### 1) BIVALIRUDINA

No existen datos publicados de su uso en el embarazo.

## 2) LEPIRUDINA

Es una hirudina recombinante recomendada como anticoagulante en pacientes con TIH.

## 3) ARGATROBAN

Recomendado para pacientes con TIH e insuficiencia renal. Su uso durante el embarazo sólo se ha publicado en casos limitados (Fuller, 2013) (Bates, 2012).

### Reversión del efecto anticoagulante

En pacientes que experimentan un sangrado vital en relación con anticoagulantes y la administración de heparina se realizó 8 horas antes, su efecto debe ser revertido con sulfato de protamina.

El sulfato de protamina se administra IV y posee una vida media de tan sólo 7 minutos. La cantidad de protamina se calcula según la dosis residual de heparina.

- En caso de HNF IV un miligramo de protamina neutraliza 100UI de heparina. En función de cuándo se suspendió la HNF IV se administra la dosis:

- HNF suspendida inmediatamente: 1 mg de protamina por 100UI de HNF
- HNF suspendida hace 1 hora: 0.5mg de protamina por 100UI de HNF
- HNF suspendida hace 2 horas: 0.25mg de protamina por 100UI de HNF

La dosis máxima de protamina es de 50mg en 10 minutos.

- En caso de HNF SC la duración del efecto anticoagulante puede durar hasta 24 horas y pueden requerir una infusión más prolongada de protamina monitorizando el efecto anticoagulante cada 3 horas mediante el TPTA para administrar dosis adicionales de 0.5mg de protamina por 100UI de HNF.

- En el caso de las HBPM, la protamina sólo neutraliza parcialmente su efecto. La dosis es de 1mg de protamina por 1mg (100 UI anti FXa) de HBPM, si la HBPM se interrumpió en las últimas 8 horas. Si la última dosis de HBPM se administró mas allá de las 8 horas valorar administración de 0.5mg protamina por 1mg de HBPM (100 UI anti FXa) o actitud conservadora.

- La reversión del efecto de los antivitamina K se realiza con Vitamina K tanto oral como IV con dosis de 1 a 2.5 mg. Dosis mayores no adelantan la reversión del efecto anticoagulante y pueden derivar en resistencia a la hora de reiniciar de nuevo la anticoagulación. En caso de hemorragia vital la reversión inmediata puede realizarse con transfusión de plasma fresco o concentrados de complejo protrombínico (Fuller, 2013).

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Hoy por hoy, las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta (aborto precoz y tardío, muerte fetal anteparto, desprendimiento de placenta, preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino) siguen siendo un reto para los especialistas en obstetricia y ginecología. Estas complicaciones tienen un efecto devastador para la mujer y su familia, que desean encontrar una respuesta y solución.

Como se ha expuesto, son muchos los estudios que han descrito un vínculo entre estas complicaciones y la presencia de una trombofilia hereditaria y, en base a esto, aunque no se haya encontrado un vínculo causal definitivo, se propuso tratamiento anticoagulante para estas pacientes. Sin embargo, los estudios de cohorte prospectivos y ensayos bien diseñados en pacientes con trombofilias hereditarias, en general, no han encontrado ni una asociación significativa entre éstas y las complicaciones gestacionales; ni tampoco un claro beneficio del tratamiento con heparina. Sin embargo, nunca debemos olvidar que estos estudios se realizan sobre gestantes, con la connotación que ello lleva y que es difícil encontrar ensayos de gran magnitud en este sentido por la limitación de las intervenciones.

La toma de una decisión por tanto en el manejo de estas pacientes es complicada, porque si bien las guías internacionales cada vez son más restrictivas sobre a quién estudiar y tratar, según los estudios en los que se basan, en la práctica clínica diaria existe la sensación de que se puede hacer algo más y además muchos estudios, aunque no son ensayos randomizados,

encuentran seguimientos significativamente mejor en las gestaciones tratadas, comparadas con las no tratadas.

Esto, unido a la demanda de la mujer por encontrar una respuesta ha hecho que sean numerosos los grupos clínicos que indican el estudio no sólo en el contexto de las indicaciones de cribado en la población general, sino también otras situaciones, en pacientes con complicaciones en la gestación.

En esta tesis doctoral he tratado de conocer si la utilización de heparina de bajo peso molecular disminuye la aparición de eventos adversos en las gestantes de mi entorno con trombofilia hereditaria. El resultado del presente estudio no debe suponer una recomendación para la aplicación clínica, pero sí un apoyo, a la hora de informar a las pacientes, explicarles que la presencia de una trombofilia hereditaria no siempre supone la causa de su complicación y que es necesario descartar cualquier otra causa. Es importante, sabiendo las recomendaciones que nos dicen las principales guías de práctica clínica, que demos una información adecuada y que nuestras pacientes tomen parte en la decisión de realizarse o no un estudio y en consecuencia tratarse durante la gestación. Nunca debemos olvidar que las mujeres que han experimentado una complicación en la gestación son un grupo muy vulnerable, por ello es justo ser siempre objetivos, ofrecer los datos de los que disponemos, pero también individualizar cada caso y en definitiva, ofrecer a cada mujer la mejor opción disponible para ella.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

La utilización de HBPM durante el embarazo en gestantes diagnosticadas de trombofilia hereditaria, previene la aparición de eventos obstétricos adversos (EOA): aborto precoz y tardío, muerte fetal anteparto, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

## OBJETIVOS

### Objetivo Principal

Identificar si la utilización de HBPM en gestantes con trombofilia hereditaria (Factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S e hiperhomocisteinemia hereditaria) disminuye la aparición de eventos obstétricos adversos (aborto precoz y tardío, muerte fetal anteparto, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino).

### Objetivos Secundarios

- Estudiar en cada gestación la aparición de complicaciones maternas durante el embarazo o puerperio (trombopenia, hemorragia anteparto, hemorragia postparto y otras complicaciones).

- Conocer los resultados perinatales (excluyendo abortos) en términos de semana gestacional en el momento del nacimiento, peso, sexo, percentil según edad gestacional, sexo y peso, test de Apgar.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Estudio de cohorte retrospectivo

### Ámbito de estudio

Embarazadas atendidas en Hospital de tercer nivel (HRU Materno-Infantil de Málaga).

### Periodo de seguimiento

Entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2013

### Población de estudio

Embarazadas diagnosticadas de trombofilia hereditaria

Se han recogido de forma retrospectiva los datos de los embarazos de mujeres con trombofilia hereditaria atendidas en el Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga. Para ello se han revisado las historias de las mujeres con dicho diagnóstico, siendo éste el método utilizado para identificar las gestaciones elegibles para el estudio.

#### *Criterios de inclusión:*

- Embarazadas diagnosticadas de trombofilia hereditaria: Factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S e hiperhomocisteinemia hereditaria
- Embarazo controlado desde AP o especializada
- Gestación única

### *Criterios de exclusión:*

- Gestación múltiple: se han excluido gestaciones múltiples por la dificultad que presentaban para el análisis estadístico.

## **Variables**

Variable resultado: presentar Evento obstétrico adverso (si/no)

Variables resultado asociadas:

- Desprendimiento placenta: (si/no): hemorragia anteparto significativa en ausencia de cualquier otra causa identificable y con evidencia de trombosis retroplacentaria (diagnosticada por la objetivación de la misma mediante ecografía prenatal, inspección de la placenta tras el alumbramiento o evidencia tras su estudio anatomopatológico).
- Pérdida gestacional: (si/no):
  - 1) Aborto precoz: pérdida del embrión o feto antes de la semana 12 de gestación (data ecográfica).
  - 2) Aborto tardío: pérdida fetal desde la semana 12 hasta la semana 22 de gestación (o hasta 500gr.de peso).
  - 3) Muerte fetal anteparto (MA): pérdida fetal  $\geq$  22 semanas de gestación.
- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) (si/no): Peso fetal estimado (PFE) por ecografía por debajo del percentil 3 para la edad gestacional y el sexo, independientemente de la presencia de alteración hemodinámica Doppler o PFE por ecografía entre el percentil 3 y 10 para la edad gestacional y el sexo, asociado a una o más de las siguientes alteraciones en la evaluación hemodinámica Doppler: Índice

de pulsatilidad (IP) del estudio Doppler de la arteria umbilical (AU) por encima del percentil 95 para la edad gestacional, IP medio Doppler de las arterias uterinas (AUt) por encima del percentil 95, Doppler de la arteria cerebral o índice cerebro-placentario (ICP) por debajo del percentil 5 para la edad gestacional.

- Preeclampsia (si/no): hipertensión proteinúrica en el embarazo, donde la presión sanguínea es mayor que 140/90 con proteinuria, ya sea dos o más cruces en tira reactiva o 300 mg en un periodo de 24 horas.
  - 1) Leve: TA  $\geq$ 140/90 y  $<$  160/110 + proteinuria  $<$  2gr. en orina de 24 horas.
  - 2) Grave: presencia de uno o más de los siguientes criterios: TA  $\geq$ 140/90, proteinuria  $\geq$  2 gr. en 24 horas, creatinina sérica  $>$  1,2 mg/dl, plaquetas  $<$  100000/mm<sup>3</sup>, aumento de transaminasas, hemólisis (bilirrubina  $>$ 1,2mg/dl, LDH  $>$ 600 UI/l, presencia de esquistocitos), Oliguria  $<$ 500ml/24 horas, clínica neurológica, dolor epigástrico o alteraciones visuales, edema pulmonar, crecimiento intrauterino restringido.

#### Variables predictoras:

- Edad gestacional EOA DPP
- Edad gestacional EOA PG
- Edad gestacional EOA RCIU
- Edad gestacional EOA PE
- Edad materna en el caso/embarazo
- Motivo de estudio: categorías:

- 1) Abortos recurrentes primer trimestre (2 o más).
  - 2) Tromboflebitis superficial.
  - 3) EOA gestación previa: RCIU+ preeclampsia.
  - 4) EOA gestación previa: RCIU+ MA.
  - 5) ETEV.
  - 6) EOA gestación previa: MA.
  - 7) EOA gestación previa: aborto tardío.
  - 8) RCIU en gestación en estudio.
  - 9) EOA gestación previa: preeclampsia.
  - 10) EOA gestación previa: RCIU.
  - 11) Antecedentes familiares de trombofilia hereditaria.
  - 12) Síndrome antifosfolípidos: SAF.
  - 13) EOA gestación previa: DPP.
  - 14) Accidente isquémico transitorio: AIT.
- Edad materna al diagnóstico de trombofilia
  - Grupo étnico: según se recogieron en el apartado de “datos epidemiológicos” de las historias obstétricas del departamento de obstetricia y ginecología del HMI Málaga.
    - 1) Blanca
    - 2) Negra
    - 3) Magrebí
    - 4) Asiática
    - 5) Otros
  - Grupo sanguíneo:
    - 1) 0-

- 2) 0+
- 3) A-
- 4) A+
- 5) B-
- 6) B+
- 7) AB-
- 8) AB+

#### TROMBOFILIA:

- Tipo de trombofilia Hereditaria:
  - 1) FVL Homocigota (si/no)
  - 2) FVL Heterocigota (si/no)
  - 3) Mutación G20210 del gen protrombina Homocigota (si/no)
  - 4) Mutación G20210 del gen protrombina Heterocigota (si/no)
  - 5) Déficit proteína C (si/no) (valor normal 60-150%)
  - 6) Déficit proteína S (si/no): (< 60%. Si este déficit se diagnosticó durante el embarazo, las gestaciones incluidas en el estudio son aquellas de mujeres cuyo déficit fue confirmado posteriormente en situación basal).
  - 7) Déficit de antitrombina (si/no) (valor normal 60-150%)
  - 8) Hiperhomocisteinemia hereditaria (si/no): aquella hiperhomocisteinemia en situación basal asociada a la mutación C677T de la MTHFR homocigota o heterocigota.
- Mutación C677T de la MTHFR (si/no)
- Herencia: homocigota/heterocigota
- Homocisteína: elevada/normal (rango normal 5-16µmol/l).

- Trombofilia combinada (si/no): definida por la adición de 2 o más trombofilias hereditarias (definidas en el apartado previo “tipo de trombofilia hereditaria”). Se excluyen las gestantes que presentando mutación C677T de la MTHFR (homocigota o heterocigota) tengan niveles de homocisteína basal normal.
- Tipo de trombofilia combinada:
  - 1) Mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota+ déficit de proteína S
  - 2) Mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota+ FVL heterocigota
  - 3) FVL heterocigota+ déficit de proteína S
- Datos de laboratorio:
  - 1) Antitrombina: dato tomado del estudio único de trombofilia de cada mujer.
  - 2) Proteína C: dato tomado del estudio único de trombofilia de cada mujer.
  - 3) Proteína S: dato tomado del estudio de trombofilia de cada mujer. Se toma el valor con el que se confirmó el diagnóstico.
  - 4) Resistencia a la proteína C activada: dato tomado del estudio único de trombofilia de cada mujer
  - 5) Nivel de Homocisteína.
  - 6) Nivel de hemoglobina en el tercer trimestre y postparto de cada embarazo incluido en el estudio.
  - 7) Nivel de hematocrito en el tercer trimestre y postparto de cada embarazo incluido en el estudio.

- 8) Nivel de plaquetas en el tercer trimestre y postparto de cada embarazo incluido en el estudio.
- 9) TP en el tercer trimestre y postparto de cada embarazo incluido en el estudio.
- 10) TPTA en el tercer trimestre y postparto de cada embarazo incluido en el estudio.
- 11) INR en el tercer trimestre y postparto de cada embarazo incluido en el estudio.

Respecto a los apartados 6, 7, 8, 9, 10 y 11 decir que habitualmente en los partos normales no se realiza analítica postparto y que en el caso de las cesáreas sólo se realiza hemograma y no coagulación, siempre que no exista alguna complicación o situación clínica que la requiera.

- Trombofilia conocida durante la gestación (si/no)
- Tratamiento con heparina (si/no)
- Tipo de heparina:
  - 1) Enoxaparina
  - 2) Tinzaparina
  - 3) Bemiparina
  - 4) Dalteparina
- Semana de gestación al inicio del tratamiento
- Dosis (profiláctica/ terapéutica): la monitorización de anti FXa para mantener dosis profilácticas/ terapéuticas era realizada por parte de hematología. El rango profiláctico se sitúa entre 0.2-0.6UI/ml y el rango terapéutico entre 0.6-1.2UI/ml.

- Complicaciones maternas (si/no/no aplicable).  
 Cuando se habla de no aplicable es porque no se ha alcanzado una edad gestacional para poder estudiar la variable.
- Trombopenia (si/no/no aplicable): definida por una cifra de plaquetas en el hemograma del tercer trimestre o postparto  $< 150000$  (tanto si la gestante tiene como si no tratamiento con heparina) o en las gestantes en tratamiento con heparina, disminución de la cifra de plaquetas  $\geq 50\%$  de su valor basal tras comenzar el tratamiento (trombopenia inducida por heparina tipo II).
- Hemorragia anteparto (si/no/no aplicable): a partir de la semana 22 de gestación, cualquier hemorragia que independiente a su causa (DPPNI, placenta previa, lesión vulvar, vaginal o cervical...) haya requerido ingreso hospitalario y/o transfusión.
- Hemorragia postparto (si/no/no aplicable): a partir de la semana 22, cualquier hemorragia que requiera el uso de más de un fármaco uterotónico o transfusión sanguínea.
- Otras:
  - 1) Edema agudo de pulmón
  - 2) AIT postparto
  - 3) IAM postparto
  - 4) Parada cardio-respiratoria

## EMBARAZO

- Número de embarazo
- Número de recién nacidos vivos en gestaciones previas
- IVE/ILE/embarazo ectópico en gestación previa
- Motivo ILE/IVE/embarazo ectópico:
  - 1) IVE
  - 2) Embarazo ectópico
  - 3) ILE: trisomía 21
  - 4) ILE: feto polimalformado
- Evento obstétrico adverso en gestación previa
  - 1) Si
  - 2) No
  - 3) No embarazo previo, interrupción previa o embarazo ectópico previo  
(no aplicable)
- Desprendimiento placenta en gestación previa (si/no/no aplicable)
- Pérdida gestacional en gestación previa (si/no/no aplicable)
  - 1) Aborto precoz
  - 2) Aborto tardío
- Muerte fetal anteparto (MA) en gestación previa (si/no/no aplicable)
- Crecimiento intrauterino restringido (CIR) en gestación previa (si/no/no aplicable)
- Preeclampsia en gestación previa (si/no/no aplicable)
  - 1) Leve
  - 2) Grave
- Origen del embarazo

- 1) Natural
  - 2) IA
  - 3) FIV
- Control del embarazo el Alto Riesgo obstétrico:
    - 1) Si
    - 2) No: control en atención primaria
    - 3) No comenzó control
  - Ingreso durante el embarazo (si/no): ingreso por un motivo diferente al EOA
  - Motivo de ingreso durante el embarazo:
    - 1) HTA
    - 2) Trombosis venosa superficial
    - 3) APP
    - 4) Cólico renal
    - 5) Pielonefritis
    - 6) Control del bienestar fetal
    - 7) Metrorragia III trimestre
    - 8) Metrorragia II trimestre
    - 9) ETEV
    - 10) Rotura prematura de membranas
    - 11) Cerclaje programado
  - Antecedente de Enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (si/no): incluye episodios de trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP).

- ETEV relacionada con gestación (si/no): incluye episodios de TVP o EP durante la gestación o puerperio.
  - 1) Gestación o puerperio del caso en estudio
  - 2) Gestación o puerperio gestación previa
- Semana de gestación de ETEV

## HISTORIA DEL PARTO

- Maduración pulmonar fetal (si/no/no aplicable: aborto): maduración pulmonar fetal con corticoesteroides cuyo objetivo principal es disminuir el síndrome de distrés respiratorio fetal. Se realiza en gestantes de 24 a 34+6 semanas. En todas las gestantes del estudio que requirieron este recurso la pauta utilizada fue betametasona 12mg vía intramuscular, 2 dosis.
- Motivo maduración:
  - 1) Finalizar gestación en prematuro
  - 2) APP
  - 3) Metrorragia III trimestre
- Parto
  - 1) Conducción: tras inicio del trabajo de parto espontáneo
  - 2) Inducción: iniciación del trabajo de parto antes del comienzo espontáneo del mismo mediante procedimientos médicos o mecánicos con el propósito de lograr el parto vaginal de la unidad fetoplacentaria.

3) Cesárea electiva: es aquella que se realiza en gestantes con antecedentes o patología materna o fetal que contraindique o desaconseje un parto por vía vaginal. Es una intervención programada.

4) Cesárea urgente: es aquella que se realiza como consecuencia de una patología aguda grave de la madre o del feto, con riesgo vital materno-fetal o del pronóstico neurológico fetal, lo que hace aconsejable la finalización del embarazo rápidamente.

5) Aborto

- Motivo cesárea urgente:

1) RPBF

2) DPP

3) Preeclampsia severa

- Motivo cesárea electiva:

1) Dos cesáreas anteriores + finalizar gestación por interés fetal

2) Cesárea anterior + no deseo de parto vaginal

3) Presentación podálica

4) Situación transversa

5) Interés fetal: prematuridad+ RCIU

6) Placenta previa

7) Cesárea anterior + necesidad de finalización por interés fetal

8) Miomectomía con apertura de cavidad uterina o intervención uterina

9) Interés materno

- Motivo inducción:

1) Preeclampsia: finalizar gestación

- 2) MA
- 3) Malos antecedentes obstétricos+ feto a término
- 4) RCIU
- 5) Rotura prematura de membranas
- 6) Oligoamnios
- 7) Embarazo en vías de prolongación
- 8) Hipertensión inducida por el embarazo
- 9) Feto pequeño para edad gestacional
- 10) DM tipo I
- 11) Meconio
  - Finalización
    - 1) Parto vaginal
    - 2) Cesárea indicada de inicio (programada o urgente)
    - 3) Cesárea de parto en curso: se indica y realiza durante el curso del parto por distintos problemas.
  - Motivo cesárea de parto en curso:
    - 1) NPP
    - 2) FI
    - 3) RPBF
  - Edad gestacional al nacimiento
  - Peso recién nacido
  - Percentil del recién nacido según peso, sexo y edad gestacional
  - Sexo
    - 1) Mujer
    - 2) Hombre

- Test de Apgar al minuto
- Test de Apgar a los 5 minutos
- Test de Apgar a los 10 minutos

COMORBILIDADES: todas recogidas de la historia obstétrica de cada embarazo.

*Maternas:*

- HTA crónica (si/no): aquella presente antes del embarazo o diagnosticada antes de la semana 20.
- HTA gestacional (si/no/no aplicable): aquella constatada por primera vez después de la semana 20 de gestación, sin proteinuria, con retorno a la normalidad antes de las 12 semanas postparto.
- DM tipo I (si/no)
- DM tipo II (si/no)
- Diabetes gestacional (si/no/no aplicable): diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico o de su persistencia tras la gestación.
- Hipotiroidismo (si/no): Clínico o subclínico que precise tratamiento con levotiroxina
- Cromosomopatía materna (si/no)
- SAF (si/no): trombofilia adquirida caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes: anticoagulante lúpico, anti-  $\beta$ 2 glicoproteína-I (IgG e IgM) y anti- cardiolipina (IgG e IgM). Dichos anticuerpos deben ser positivos en dos determinaciones separadas en menos de 12 semanas. El diagnóstico de SAF primario requiere la

presencia de AAF junto con algún otro criterio clínico: trombosis vascular arterial o venosa y morbilidad obstétrica (1 muerte fetal >10 semanas de gestación, 3 o más abortos recurrentes < 10 semanas de gestación o nacimiento prematuro < 34 semanas de gestación por preeclampsia u otra causa de insuficiencia placentaria).

- Obesidad (si/no): IMC igual o superior a 30 antes o durante la gestación.
- SOP (si/no)
- LES (si/no)
- ITU recurrente (si/no): gestantes con episodio de bacteriuria asintomática o cistitis tras haber realizado dos tratamientos antibióticos completos, pielonefritis recidivada o ITU recidivada en paciente de riesgo (monorrena, diabética...).
- Enfermedad renal crónica (si/no)
- Otras:
  - 1) Enfermedad de Von Willebrand tipo I
  - 2) Colitis ulcerosa
  - 3) Hipertiroidismo
  - 4) Migraña

*Adicciones durante la gestación:* según se recogieron en el apartado de “datos del embarazo actual” de las historias obstétricas del departamento de obstetricia y ginecología del HMI Málaga.

- Tabaquismo (si/no)
- Nº cigarrillos / día
- Consumo de cocaína (si/no)

- Consumo de alcohol (si/no)
- Otras: no.

*Alteraciones uterinas:*

- Alteraciones uterinas (si/no)

- 1) Seto uterino completo
- 2) Septo uterino parcial

<p>Malformación Tipo V de la AFS: alteraciones en la reabsorción del tabique intermülleriano. Da lugar a un útero de morfología externa normal, pero con dos cavidades, el tamaño de las mismas depende de la longitud del septo fibromuscular. El tabique puede ser total (septo) o parcial (subsepto corporal o fúndico).</p>
---

- 3) Miomas/ pólipos
  - 4) Cirugía uterina: - Tipo cirugía uterina: 1) miomectomía 2) Cesárea previa  
3) exéresis septo uterino (completo o parcial) 4) Otras.
  - 5) Sinequias uterinas: adherencias en la cavidad uterina.
  - 6) Incompetencia cervical: entidad clínica que se caracteriza por dilatación cervical indolora que acontece durante el segundo trimestre del embarazo con prolapso de membranas y protrusión de éstas en la vagina, seguidos de rotura prematura de membranas y expulsión fetal.
- Traumatismo abdominal (si/no/no aplicable).

*Alteraciones de la placenta*

- Placenta previa (si/no/no aplicable): implantación de la placenta en el segmento inferior uterino.
- Restricción de flujo (si/no/no aplicable): Índice de pulsatilidad (IP) del estudio Doppler de la arteria umbilical (AU) por encima del percentil 95 para la edad gestacional, IP medio Doppler de las arterias uterinas (AUt)

por encima del percentil 95, Doppler de la arteria cerebral o índice cerebro-placentario (ICP) por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. Según se recogieron en el apartado “ecografías” de las historias obstétricas del departamento de obstetricia y ginecología del HMI Málaga o según los datos recogidos del informe ecográfico la última ecografía realizada en el tercer trimestre.

*Características del cordón umbilical:* según se recogieron en el apartado de “datos del parto” de las historias obstétricas del departamento de obstetricia y ginecología del HMI Málaga.

- Cordón corto (si/no/no aplicable)
- Cordón largo (si/no/no aplicable)
- Nudos (si/no/no aplicable)
- Arteria umbilical única (si/no/no aplicable)
- Circular (si/no/no aplicable)

*Alteraciones líquido amniótico:* según se recogieron en el apartado “ecografías” de las historias obstétricas del departamento de obstetricia y ginecología del HMI Málaga o según los datos recogidos del informe ecográfico la última ecografía realizada en el tercer trimestre.

- Polihidramnios (si/no/no aplicable)
- Oligoamnios (si/no/no aplicable)

### *Complicaciones en la gestación:*

- Rotura prematura de membranas (RPM) (si/no/no aplicable): rotura de las membranas amnióticas antes del trabajo de parto, incluidas las que ocurrieron antes de la semana 34.
- Semana de gestación RPM.
- Amenaza de parto prematuro (APP) (si/no/no aplicable): incluidas las que ocurrieron antes de la semana 34 y necesitaron tocolisis intravenosa.
- Semana de gestación APP.
- Corioamnionitis (si/no/no aplicable): corioamnionitis clínica. Infección intramniótica que se origina en el útero y su contenido durante el embarazo. Definida por fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y dos de los siguientes criterios: taquicardia materna ( $\geq 100$  l.p.m.), taquicardia fetal ( $\geq 160$  l.p.m.), sensibilidad o dolor a la palpación uterina, leucocitosis ( $\geq 15000$  cel/mm<sup>3</sup>) o leucorrea maloliente.
- Semana de gestación Corioamnionitis
- Anomalías cromosómicas fetales: diagnosticadas o sospechadas durante la gestación y confirmadas con cariotipo durante la gestación o tras nacimiento.
- Tipo de anomalía cromosómica:
  - 1) Trisomía cromosoma 21
  - 2) Trisomía cromosoma 18
- Infecciones congénitas (si/no): se incluyen infecciones TORCH y Parvovirus B 19. TORCH es el acrónimo de un grupo de infecciones que

pueden producir defectos congénitos graves cuando se adquieren durante la gestación, especialmente antes de las 20 semanas. TORCH incluye: (T) toxoplasmosis, (O) other agents como varicela y lúes, (R) rubéola, (C) citomegalovirus y (H) herpes simple virus. El Parvovirus B19 no produce defectos congénitos, pero puede producir anemia fetal grave.

- Tipo de infección congénita
- Gestación molar (si/no): completa o parcial, confirmada con diagnóstico anatomopatológico.
- Isoinmunización Rh (si/no/no aplicable): producción materna de anticuerpos hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales, ausente en la madre (y por tanto de origen paterno), como respuesta a una sensibilización previa. Los hematíes son destruidos por el sistema retículo-endotelial fetal después de producirse una reacción antígeno-anticuerpo dando lugar a anemia fetal o neonatal
- Hidrops no inmune (si/no/no aplicable): presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo). El polihidramnios y el aumento de grosor placentario (>6 cm.) están frecuentemente asociados. Se define por la ausencia materna de anticuerpos circulantes contra las células rojas sanguíneas. El origen puede ser cardiovascular, anomalías cromosómicas, malformaciones estructurales (torácicas, nefrourinarias y gastrointestinales), alteraciones hematológicas, infecciones, displasias linfáticas, síndromes monogénicos, metabopatías e idiopáticas.

- Otros:

#### ANTECEDENTES FAMILIARES:

- Familiar con trombofilia hereditaria diagnosticada (si/no).
- Grado de parentesco:
  - 1) Padre
  - 2) Madre
  - 3) Hermano/a

#### OTROS FÁRMACOS

- Uso de otros fármacos durante la gestación (si/no): excluidos Heparina de bajo peso molecular, compuestos polivitamínicos y aquellos que ejercen efecto sobre sintomatología propia del embarazo.
- *Labetalol* (si/no)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no): se refiere a tratamientos en el contexto de enfermedad crónica.
- Inicio: semana de inicio del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- *Alfametildopa* (si/no)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no): se refiere a tratamientos en el contexto de enfermedad crónica.

- Inicio: semana de inicio del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- *Insulina* (si/no)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no): se refiere a tratamientos en el contexto de enfermedad crónica.
- Inicio: semana de inicio del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- *Levotiroxina* (si/no)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no): se refiere a tratamientos en el contexto de enfermedad crónica.
- Inicio: semana de inicio del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- *Hierro oral* (si/no)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no): se refiere a tratamientos en el contexto de enfermedad crónica.

- Inicio: semana de inicio del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- *Ácido acetilsalicílico (AAS)* (si/no)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no): se refiere a tratamientos en el contexto de enfermedad crónica o antecedentes obstétricos.
- Inicio: semana de inicio del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, referido a tratamientos prolongados.
- *Tractocile* (si/no/no aplicable): tocolítico indicado para retrasar el parto prematuro inminente.
- Tratamiento puntual (si/no): ciclo único de tractocile
- Tratamiento prolongado (si/no): más de un ciclo o tratamiento de mantenimiento
- Inicio: semana de inicio del tratamiento, tanto puntual como prolongado.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, tanto puntual como prolongado.
- *Progesterona* (oral o vaginal) (si/no): para la amenaza de aborto en el primer trimestre o como tocolítico (no usado en fase aguda de amenaza de parto prematuro)
- Tratamiento puntual (si/no)
- Tratamiento prolongado (si/no)

- Inicio: semana de inicio del tratamiento, tanto puntual como prolongado.
- Fin: semana de finalización del tratamiento, tanto puntual como prolongado.

## Procedimiento

Se han revisado todas las historias clínicas de embarazadas diagnosticadas de trombofilia hereditaria durante el periodo de tiempo que abarca desde el 1 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2013

Se han establecido dos brazos en función a la exposición o no a HBPM. Esto ha permitido establecer el riesgo de EOA en embarazadas que recibieron HBPM frente a aquellas que no la recibieron.

Para la sistematización de la recogida de datos se ha empleado un cuaderno de recogida previamente diseñado.

## Análisis estadístico

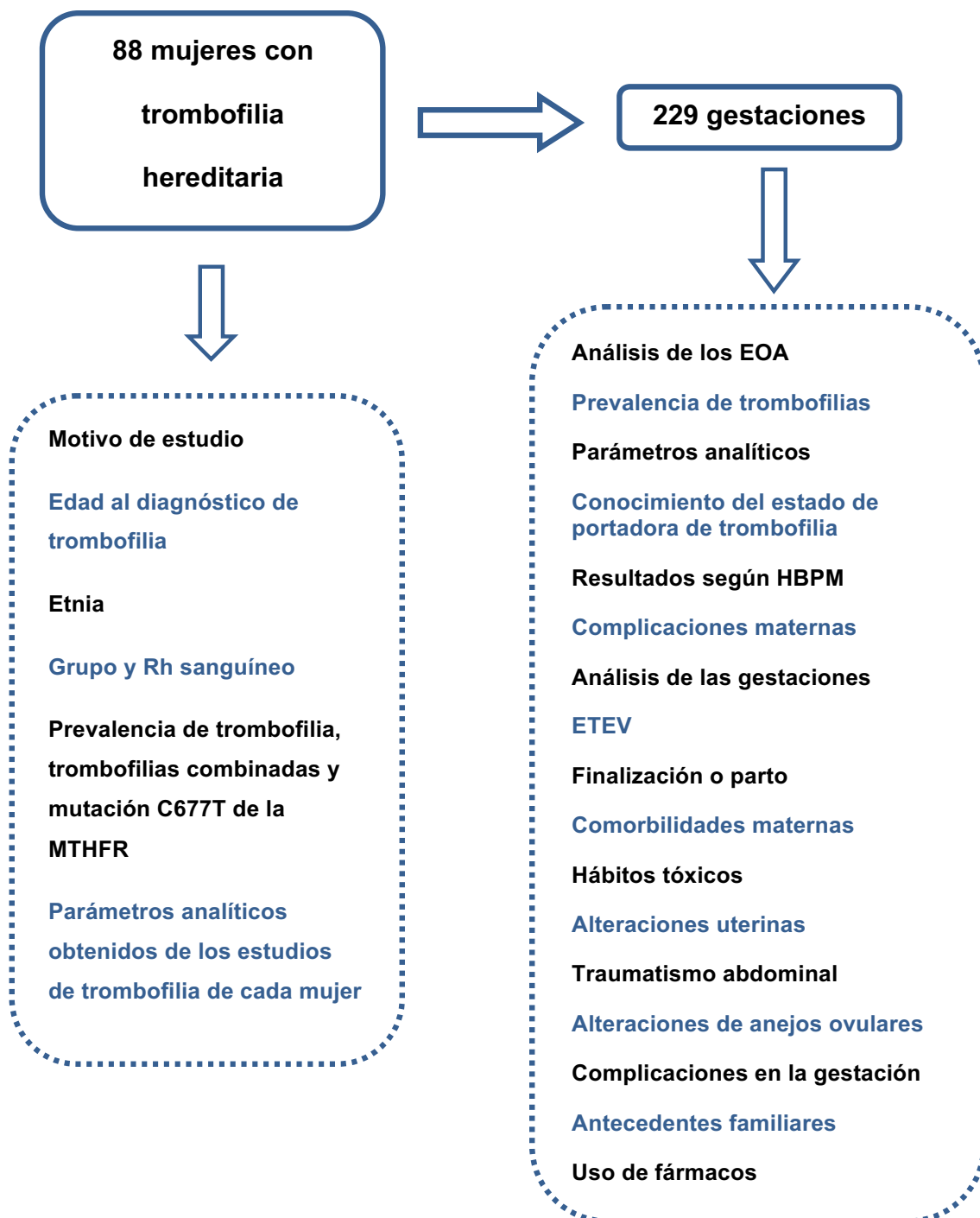
- Análisis univariante: mediante la representación en tablas y gráficos de medidas de tendencia central y de dispersión (variables cuantitativas), así como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.
- Análisis bivariante: cálculo del riesgo relativo (entre expuestos a HBPM y no expuestos). La variable principal de resultado se ha analizado mediante el test de chi cuadrado. Para la comparación

entre la población que presenta EOA, así como para la población expuesta a HBPM, con respecto a las distintas variables predictoras, se ha utilizado el test de la t de student, chi cuadrado o regresión logística binaria según el tipo de variable analizada.

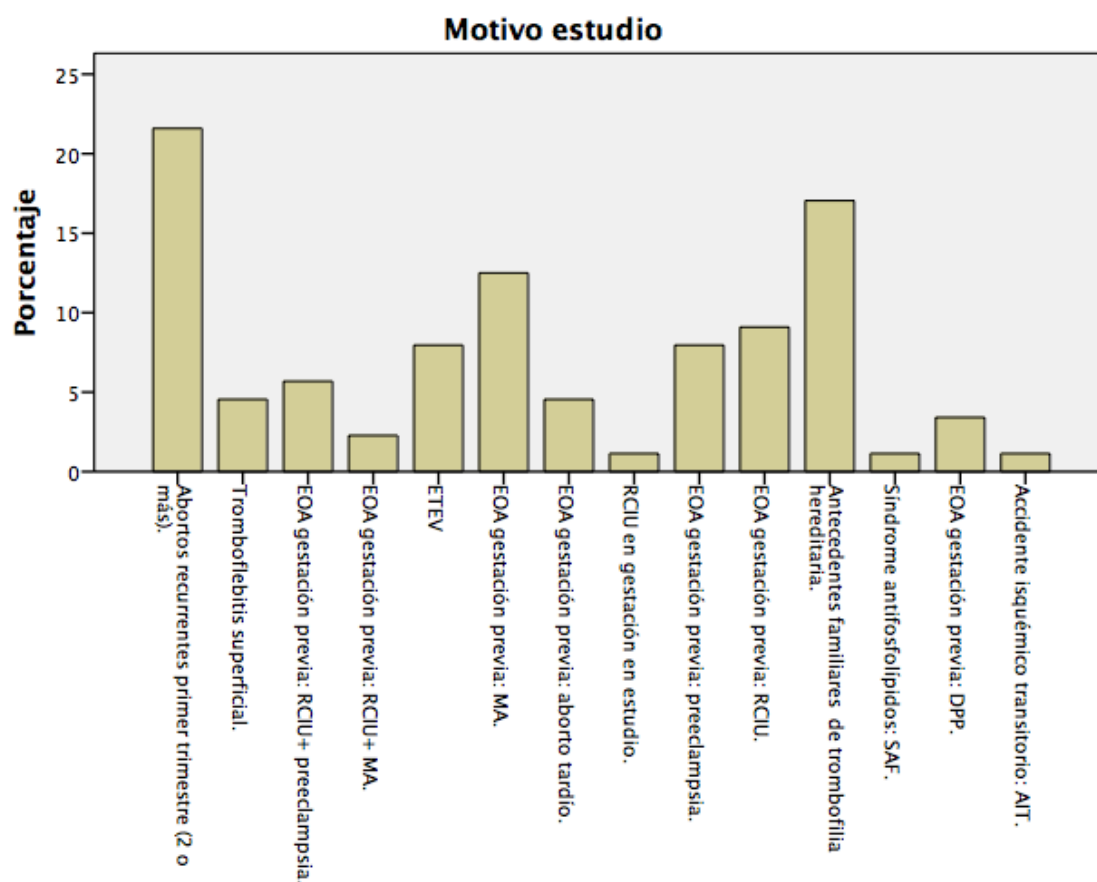
- Para identificar, tanto factores de confusión como posibles factores predictivos en nuestra población, se ha realizado un análisis multivariante.

## RESULTADOS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La población de estudio de este trabajo parte de 229 gestaciones procedentes de 88 mujeres con trombofilia hereditaria. En primer lugar vamos a conocer características de las mujeres con diagnóstico de trombofilia hereditaria y posteriormente se verán las características referidas a los casos.



## Motivo del estudio

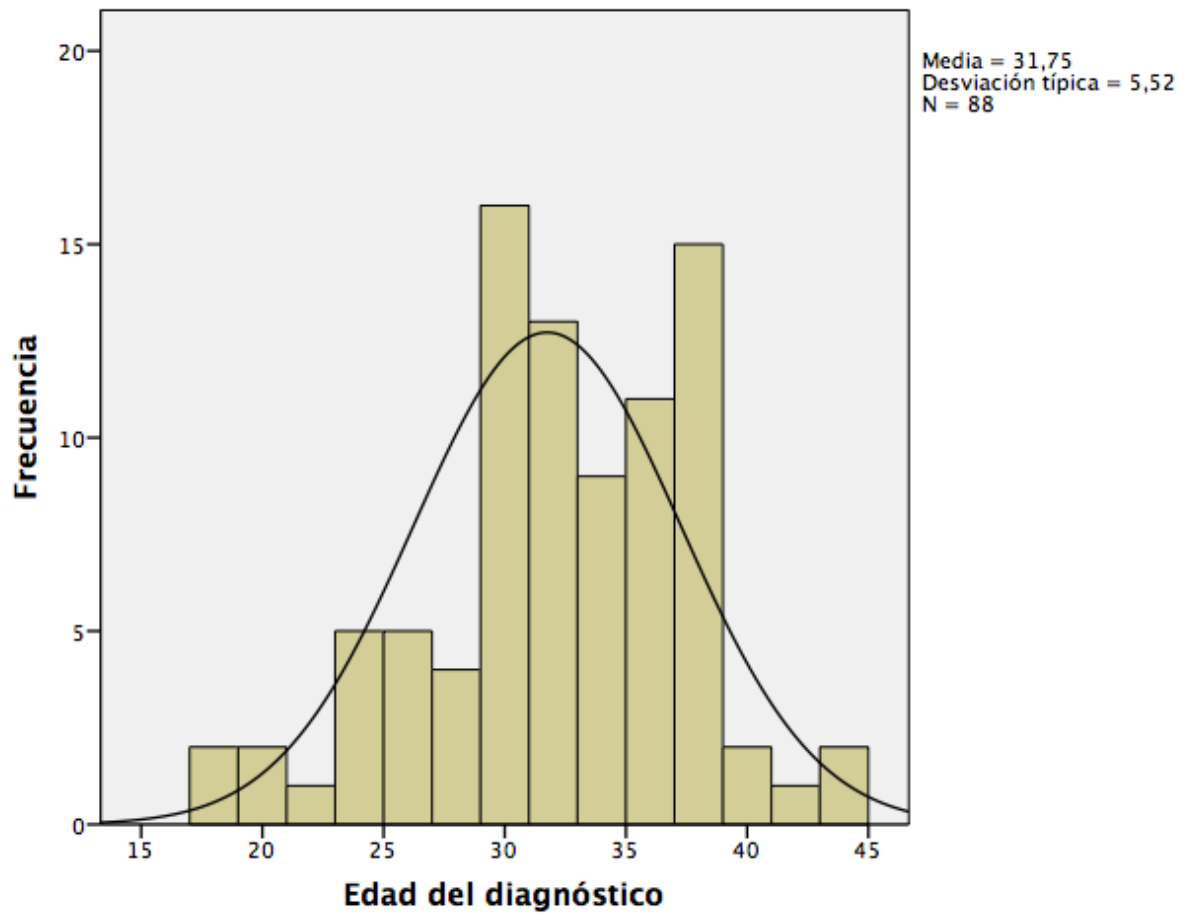


**Figura 3:** Motivos por los que se indicó estudio de trombofilias

Hubo 14 motivos por los que se realizó un estudio de trombofilias hereditarias a las mujeres de la muestra. De ellos el más frecuente fueron los abortos recurrentes del primer trimestre (definidos por 2 o más abortos) que se presentó el 19 de las 88 mujeres estudiadas (21.6%). En segundo lugar se encuentran los antecedentes familiares de trombofilia hereditaria (primer grado) que se presentó en 15 mujeres (17%). Los EOA (excluyendo los abortos recurrentes del primer trimestre), tales como, abortos tardíos, MA, PE, RCIU y DPP constituyen en global el motivo más frecuente de solicitud de estudio ya que fue solicitado en 40 de las 88 mujeres (35.2%), pero para el análisis lo

hemos desglosado según cada antecedente individual. Así encontramos que dentro de los EOA (excluyendo los abortos del primer trimestre), la MA es el motivo más frecuente de solicitud y, tras desglosar por antecedentes individuales, constituye el tercer motivo más frecuente (11/88 mujeres; 12.5%) seguido del RCIU (8/88 mujeres; 9.1%) que está en cuarto lugar tras el desglose. El antecedente de PE se presentó en 7 de las 88 mujeres (8%), los abortos tardíos en 4 (4.5%) y el DPP en 3 mujeres (3.4%). También existieron motivos de solicitud por más de una complicación: 5 mujeres presentaron RCIU y PE (5.7%) y 2 mujeres (2.3%) RCIU y MA. El antecedente de ETEV también se presentó en 7 de las 88 mujeres (8%), y junto con la PE constituyen el quinto motivo de solicitud de estudio. El antecedente de tromboflebitis superficial se dio en 4 mujeres (4.5%), igual que los abortos tardíos y, por último, tenemos tres situaciones que se dieron cada una en una sola mujer (1.1%): SAF, AIT y estudio por RCIU durante la gestación, éste último estudio se completó a los tres meses postparto.

## Edad del diagnóstico de trombofilia hereditaria

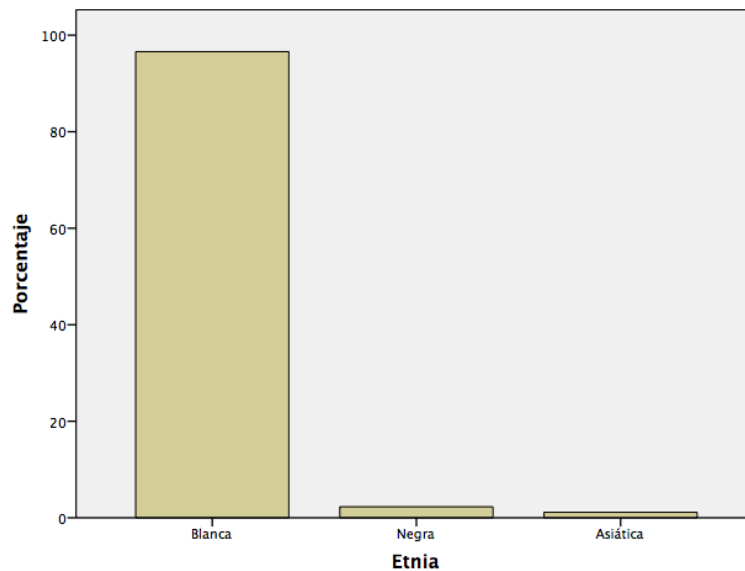


**Figura 4:** Edad del diagnóstico de trombofilia hereditaria

La edad media del diagnóstico de trombofilia hereditaria fue de 31.75  $\pm$ 5.52 años. La mediana fue de 32 años (18-43 años).

## Etnia

Los grupos étnicos, tal y como se explica en material y métodos, estuvieron recogidos según las 5 opciones que se presentaban en las historias obstétricas del HMI de Málaga: 1) Blanca, 2) Negra, 3) Magrebí, 4) Asiática y 5) Otros. Los resultados se muestran en la siguiente tabla y figura, no hubo ningún caso de trombofilia en magrebíes ni otras etnias.



**Figura 5:** Distribución étnica

Tabla 10: *Distribución étnica en nuestra población de estudio*

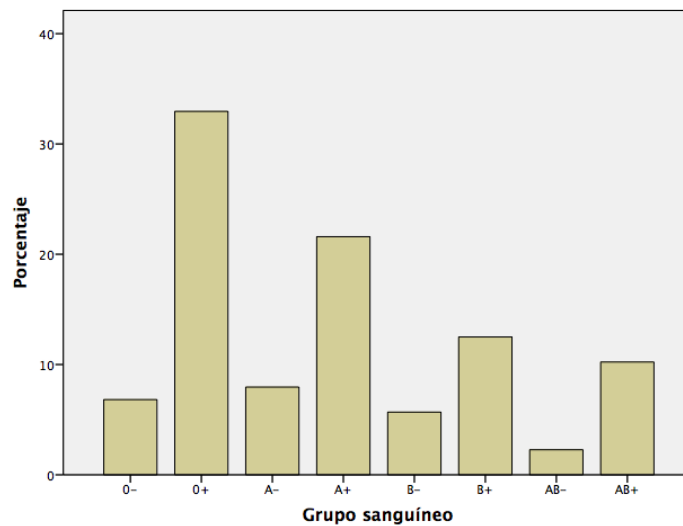
	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Blanca</b>	<b>85</b>	<b>96,6</b>
<b>Negra</b>	<b>2</b>	<b>2,3</b>
<b>Asiática</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

## Grupo y Rh sanguíneo

La distribución de los grupos sanguíneos se muestra en la siguiente tabla 11 y figura 6:

Tabla 11: *Distribución grupos sanguíneos*

	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>0-</b>	<b>6</b>	<b>6,8</b>
<b>0+</b>	<b>29</b>	<b>33,0</b>
<b>A-</b>	<b>7</b>	<b>8,0</b>
<b>A+</b>	<b>19</b>	<b>21,6</b>
<b>B-</b>	<b>5</b>	<b>5,7</b>
<b>B+</b>	<b>11</b>	<b>12,5</b>
<b>AB-</b>	<b>2</b>	<b>2,3</b>
<b>AB+</b>	<b>9</b>	<b>10,2</b>
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>



**Figura 6.** Distribución grupos sanguíneos

## Prevalencia de trombofilia hereditaria

Tabla 12 *Prevalencia de trombofilia hereditaria sobre la muestra de 88 mujeres*

Trombofilia hereditaria		Frecuencia	Porcentaje (%)
FVLH	No	88	100
	Si	0	0
FVLHT	No	66	75
	Si	22	25
G20210H	No	88	100
	Si	0	0
G20210HT	No	56	63.6
	Si	32	36.4
DÉF. PROT C	No	88	100
	Si	0	0
DÉF. PROT S	No	45	51.1
	Si	43	48.9
DÉF. AT	No	88	100
	Si	0	0
HHCH	No	86	97.7
	Si	2	2.3

FVLH: Factor V de Leiden homocigoto, FVLHT: factor V de Leiden heterocigoto, G20210H: mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota, G20210HT: mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, DEF. PROT C: déficit de proteína C, DEF. PROT S: déficit de proteína S, DEF. AT: déficit de antitrombina, HHCH: hiperhomocisteinemia hereditaria.

La tabla 12 muestra la prevalencia de diagnóstico de cada trombofilia tras el estudio en las 88 mujeres. La trombofilia diagnosticada con más frecuencia es el déficit de proteína S, seguida de la mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, mutación del FVL heterocigota y por último

HHCH. No ha habido ningún caso de déficit de antitrombina, déficit de proteína C ni mutaciones del FVL o del gen de la protrombina homocigota.

### Trombofilias combinadas

Definidas por la adición de 2 o más trombofilias hereditarias. Se han presentado 3 tipos de trombofilias combinadas representadas con sus frecuencias en las tablas 13 y 14:

Tabla 13 *Frecuencia de trombofilias combinadas*

Trombofilia combinada	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	76	86,4
Si	11	12,5
Total	87	98,9
Perdidos	1	1,1
Total	88	100,0

Tabla 14: *Tipos de trombofilia combinada*

Tipo de trombofilia combinada	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota+ déficit de proteína S	5	5,7
Mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota+ FVL heterocigota	1	1,1
FVL heterocigota+ déficit de proteína S	5	5,7
Total	88	100,0

## Mutación C677T de la MTHFR

Como se ha explicado en la introducción, hasta hace unos años la Mutación C677T de la MTHFR era incluida en el estudio inicial de trombofilia que se realizaba en el departamento de hematología del HMI de Málaga. Actualmente, tras publicaciones que mostraban que este polimorfismo no parece aumentar el riesgo de ETEV ni de complicaciones gestacionales mediadas por la placenta, se ha dejado de incluir en los estudios que se solicitan de trombofilia, pero, dado que en esta tesis se han recogido todos los datos de forma retrospectiva, se incluye una descripción de la presencia o no de la mutación en las mujeres analizadas, ya que en el periodo de recogida de datos el polimorfismo C677T de la MTHFR era incluido en los estudios. Estos datos, como se expuso en el apartado de material y métodos, son meramente descriptivos y solamente se han incluido las mujeres que presentaban hiperhomocisteinemia hereditaria, definida por la hiperhomocisteinemia en situación basal asociada a la mutación C677T de la MTHFR homocigota o heterocigota.

Tabla 15 *Frecuencia mutación MTHFR*

Mutación MTHFR	Frecuencia	Porcentaje
No	46	52,3
Si	42	47,7
Total	88	100,0

Tabla 16 *Tipo de herencia M.MTHFR*

<b>Tipo de herencia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>
<b>Homocigota</b>	<b>15</b>	<b>17,0</b>	<b>35,7</b>
<b>Heterocigota</b>	<b>27</b>	<b>30,7</b>	<b>64,3</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>47,7</b>	<b>100,0</b>
<b>Perdidos</b>	<b>46</b>	<b>52,3</b>	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>	

Tabla 17 *Niveles séricos de homocisteína*

<b>Nivel homocisteína</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>
<b>Homocisteína normal</b>	<b>40</b>	<b>45,5</b>	<b>95,2</b>
<b>Homocisteína elevada</b>	<b>2</b>	<b>2,3</b>	<b>4,8</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>47,7</b>	<b>100,0</b>
<b>Perdidos</b>	<b>46</b>	<b>52,3</b>	
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>	

Los dos casos de hiperhomocisteinemia se dieron en mujeres portadoras de la mutación C677T de la MTHFR homocigota.

## Parámetros analíticos obtenidos de los estudios de trombofilia

A continuación se muestran valores obtenidos de los estudios únicos de trombofilia de las 88 mujeres incluidas. Se han incluido los valores referentes a las trombofilias hereditarias: nivel de antitrombina, proteína S funcional, proteína C, valor de resistencia a la proteína c activada y nivel basal de homocisteína. Decir que todas las pacientes incluidas con resistencia a la proteína C activada presentaban la mutación del FVL heterocigota, y que los niveles de homocisteína se han expuesto independientemente de presentar o no mutación C677T de la MTHFR.

Tabla 18 *Parámetros de los estudios de trombofilia*

Parámetro	Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>AT</b>	<b>97,07</b>	<b>12,23</b>	<b>98,00</b>	<b>63,00</b>	<b>124,00</b>
<b>Prot. S</b>	<b>54,15</b>	<b>18,47</b>	<b>53,00</b>	<b>10,00</b>	<b>107,00</b>
<b>Prot. C</b>	<b>112,42</b>	<b>19,72</b>	<b>111,00</b>	<b>71,00</b>	<b>150,00</b>
<b>R PCa</b>	<b>2,79</b>	<b>1,16</b>	<b>3,00</b>	<b>1,00</b>	<b>6,00</b>
<b>Homocisteína</b>	<b>6,01</b>	<b>3,17</b>	<b>5,45</b>	<b>2,50</b>	<b>22,80</b>

Prot. C: proteína C, Prot. S: proteína S, AT: antitrombina; RPCa: Resistencia a la protein C activada

## Análisis de los eventos obstétricos adversos

Estos datos están recogidos sobre las 229 gestaciones de las mujeres diagnosticadas de trombofilia hereditaria.

Tabla 19 *Tipo de Evento obstétrico adverso*

<b>Evento obstétrico adverso</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>DPP</b>	<b>8</b>	<b>220</b>
<b>PG</b>	<b>76</b>	<b>151</b>
<b>RCIU</b>	<b>25</b>	<b>202</b>
<b>PE</b>	<b>11</b>	<b>215</b>
<b>Total</b>	<b>113</b>	<b>116</b>

El EOA que se dio con más frecuencia fueron las pérdidas gestacionales. Dentro de éstas, como se ve en la siguiente tabla, el tipo de pérdida gestacional más frecuente fueron los abortos precoces. En segundo lugar está el RCIU, seguido de la preeclampsia, siendo de éstas más frecuentes los casos graves. El EOA menos frecuente fue el DPP.

Tabla 20 *Tipo de pérdida gestacional*

<b>Tipo de pérdida gestacional (N 76)</b>	
<b>Aborto precoz</b>	<b>48</b>
<b>Aborto tardío</b>	<b>14</b>
<b>Muerte fetal anteparto</b>	<b>14</b>

Tabla 21 *Tipo de preeclampsia*

<b>Tipo de preeclampsia (N 11)</b>	
<b>Leve</b>	<b>4</b>
<b>Grave</b>	<b>8</b>

Tabla 22 *Edad gestacional y materna en el momento del diagnóstico u ocurrencia del Evento obstétrico adverso*

<b>Evento obstétrico adverso</b>	<b>Recuento</b>	<b>N válido</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Mediana (min.-máx)</b>
<b>Edad materna-EAO (años)</b>	<b>229</b>	<b>229</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>31 (16-43)</b>
<b>Edad gestacional DPP (días)</b>	<b>229</b>	<b>6</b>	<b>213</b>	<b>51</b>	<b>215 (140-288)</b>
<b>Edad gestacional PG (días)</b>	<b>229</b>	<b>77</b>	<b>102</b>	<b>69</b>	<b>72 (42-290)</b>
<b>Edad gestacional RCIU (días)</b>	<b>229</b>	<b>29</b>	<b>228</b>	<b>37</b>	<b>225 (168-290)</b>
<b>Edad gestacional PE (días)</b>	<b>229</b>	<b>11</b>	<b>215</b>	<b>43</b>	<b>224 (168-280)</b>

La media de la edad materna a la presentación del EOA del total de la muestra fue  $30\pm 6$  años, con una mediana de 31 años (16-43). Las edades gestacionales de los EOA vienen dadas en días. El evento que se da de forma más temprana, evidentemente, son las pérdidas gestacionales, ya que en ellas están incluidos los abortos del primer trimestre. La edad media de presentación de este evento fue  $102\pm 69$  días (14 semanas + 6 días de gestación), siendo la mediana 72 días (10 semanas + 3 días de gestación; rango: 42-290). El segundo EOA en aparecer según la edad gestacional es el DPP,  $213\pm 51$  días (30 semanas + 4 días de gestación), con una mediana de 215 días (30 semanas + 6 días de gestación; rango: 140-288). La preeclampsia ocupa el tercer lugar, apareciendo con una edad gestacional media de  $215\pm 43$  días (30 semanas + 6 días de gestación), con una mediana de 224 días (32 semanas de gestación; rango: 168-280). Y por último, el evento diagnosticado de forma más tardía es el RCIU, su media de aparición en días fue  $228\pm 37$  días (32 semanas + 6 días de gestación), la mediana fue de 225 días (32 semanas + 1 día de gestación; rango: 168-290).

## Análisis de trombofilia hereditaria en las 229 gestaciones

Tabla 23 Prevalencia de trombofilias en la población de estudio

Trombofilia hereditaria		Frecuencia	Porcentaje (%)
FVLH	No	229	100
	Si	0	0
FVLHT	No	169	73,8
	Si	60	26,2
G20210H	No	229	100
	Si	0	0
G20210HT	No	146	63,8
	Si	83	36,2
DÉF. PROT C	No	229	100
	Si	0	0
DÉF. PROT S	No	119	52
	Si	110	48
DÉF. AT	No	229	100
	Si	0	0
HHCH	No	222	96,6
	Si	2	3,1

FVLH: Factor V de Leiden homocigoto, FVLHT: factor V de Leiden heterocigoto, G20210H: mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota, G20210HT: mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, DEF. PROT C: déficit de proteína C, DEF. PROT S: déficit de proteína S, DEF. AT: déficit de antitrombina, HHCH: hiperhomocisteinemia hereditaria.

La trombofilia diagnosticada con más frecuencia es el déficit de proteína S, seguida de la mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, mutación del FVL heterocigota y por último HHCH. No ha habido ningún caso

de déficit de antitrombina, déficit de proteína C ni mutaciones del FVL o del gen de la protrombina homocigota.

Tabla 24 *Prevalencia de trombofilia combinada*

<b>Trombofilia combinada</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>No</b>	<b>196</b>	<b>86,3</b>
<b>Si</b>	<b>31</b>	<b>13,7</b>
<b>Total</b>	<b>227</b>	<b>100,0</b>

Tabla 25 *Prevalencia de trombofilia combinada según tipo*

<b>Tipo de trombofilia combinada</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota+ déficit de proteína S</b>	<b>13</b>	<b>41,9</b>
<b>Mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota+ FVL heterocigota</b>	<b>5</b>	<b>16,1</b>
<b>FVL heterocigota+ déficit de proteína S</b>	<b>13</b>	<b>41,9</b>
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

Tabla 26 Prevalencia de la Mutación C677T de la MTHFR en la población de estudio

Mutación MTHFR	Frecuencia	Porcentaje
No	123	53,7
Si	106	46,3
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>100,0</b>

Tabla 27 Tipo de herencia de la Mutación C677T de la MTHFR

Tipo de herencia	Frecuencia	Porcentaje
Homocigota	35	33%
Heterocigota	71	67%
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>100%</b>

Tabla 28 Nivel de homocisteína basal en la población con Mutación C677T de la MTHFR

Nivel homocisteína	Frecuencia	Porcentaje
Homocisteína normal	99	93,4%
Homocisteína elevada	7	6,6%
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>100,0</b>

Todas las gestaciones que cursaron con HHC presentaban mutación C677T de la MTHFR homocigota.

## **Análisis de datos analíticos referentes a hemograma y coagulación en cada gestación**

Se han recogido datos de los hemogramas y coagulación de cada gestación durante el tercer trimestre y de las analíticas realizadas postparto. Estos datos se han tomado de las gestaciones que alcanzaron el tercer trimestre, por tanto están excluidos todos los abortos del primer y segundo trimestre y las gestaciones que finalizaron por otro motivo antes de alcanzar esta edad gestacional. Como se indicó en el apartado de material y métodos, recordar que habitualmente tras los partos vaginales que no han presentado complicación no se realiza analítica de control, y que en los casos de cesárea habitualmente se realiza hemograma y no coagulación, siempre y cuando la situación clínica de la paciente no lo requiera.

Los parámetros estudiados han sido la hemoglobina, el hematocrito, las plaquetas, el tiempo de protrombina, INR y el tiempo de trombolastina parcial activado.

Como se muestra en la tabla 29, se han encontrado diferencias significativas en los niveles de hemoglobina y hematocrito entre en tercer trimestre y postparto, con niveles menores de ambos parámetros postparto.

Tabla 29 *Parámetros del hemograma y coagulación en tercer trimestre y postparto*

Parámetro	N válido	Media	Desviación típica	Mediana (mínimo-máximo)	Mínimo	Máximo	valor de p
Pla <sub>q</sub> 3T	156	234755,77	69163,14	225500,00	110000,0	487000,00	0,089
Pla <sub>q</sub> post	44	200613,64	80968,62	195000,00	22000,00	390000,00	
Hb 3T	156	12,24	,98	12,00	9,00	14,00	0,0001
Hb post	44	10,86	1,30	11,00	6,00	13,00	
Hto 3T	156	35,88	2,79	36,00	29,00	44,00	0,0001
Hto post	44	31,91	3,67	32,50	18,00	37,00	
TP 3T	147	11,10	,79	11,00	9,00	13,00	,139,
TP post	9	11,22	1,20	11,00	10,00	14,00	
INR 3T	147	1,0	,0	1,0	1,0	1,0	1
INR post	10	1,0	,0	1,0	1,0	1,0	
TPTA 3T	146	27,35	3,07	27,00	18,00	39,00	,079
TPTApost	10	29,50	3,66	29,50	25,00	34,00	

## Resultados según el tratamiento con Heparina de Bajo peso molecular

Tabla 30 *Conocimiento del estado de portadora de trombofilia durante la gestación*

Trombofilia conocida durante la gestación	Recuento
Si	109
No	120

Tabla 31 *Prevalencia tratamiento con Heparina de bajo peso molecular*

Tratamiento con HBPM	Recuento
Si	105
No	124

Tabla 32 *Tipo de Heparina de bajo peso molecular utilizado*

Tipo de HBPM	Recuento
Enoxaparina	8
Tinzaparina	88
Bemiparina	9
Dalteparina	0

Tabla 33 *Dosis de Heparina*

<b>Dosis de HBPM</b>	<b>Recuento</b>
<b>Profiláctica</b>	<b>103</b>
<b>Terapéutica</b>	<b>2</b>

La mayoría de las gestantes que recibieron tratamiento lo hicieron en régimen profiláctico, salvo 2 gestantes a las que se administró HBPM en rango terapéutico (una de ellas inició tratamiento con dosis profilácticas por antecedente de MA, pero durante la gestación se consensuó con la paciente aumentar la dosis a terapéutica por inicio de RCIU en semana 29; la otra gestante recibió dosis terapéutica desde el inicio de la gestación por encontrarse previamente en tratamiento con anticoagulantes orales por ETEV reciente).

#### *Semanas de gestación al inicio del tratamiento*

La media de semanas de gestación al inicio del tratamiento fue de 12,8  $\pm$ 7,72 semanas.

## Complicaciones maternas durante la gestación

Tabla 34 *Complicaciones maternas durante la gestación*

<b>Complicaciones Maternas durante cada gestación</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>147</b>	<b>64,2%</b>
<b>Si</b>	<b>21</b>	<b>9,2%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>61</b>	<b>26,6%</b>

En la mayoría de las gestaciones, 64.2%, no se presentaron complicaciones maternas. Las complicaciones incluyen la trombopenia, hemorragia anteparto y hemorragia postparto, todas definidas en el apartado de material y métodos. Recordar que el concepto “no aplicable” se utiliza cuando no se ha podido valorar la complicación en una gestación porque no se ha alcanzado la edad gestacional incluida en la definición de cada una o no se ha producido un parto. A continuación se expone cada complicación de forma independiente:

Tabla 35 *Complicaciones maternas: Trombopenia*

<b>Trombopenia</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>157</b>	<b>68,6%</b>
<b>Si</b>	<b>13</b>	<b>5,7%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>59</b>	<b>25,8%</b>

Tabla 36 Hemorragia anteparto

Hemorragia anteparto	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	165	72,1%
Si	2	0,9%
No aplicable	62	27,1%

Tabla 37 Hemorragia postparto

Hemorragia postparto	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	160	69,9%
Si	7	3,1%
No aplicable	62	27,1%

La complicación presentada con más frecuencia fue la trombopenia, que se presentó en 13 gestaciones, ninguna de ellas fue grave, definida por una cifra de plaquetas  $< 70000 \times 10^9/L$ . La complicación presentada con menos frecuencia fue la hemorragia anteparto, sólo hubo 2 casos, uno de ellos se dio en una gestante con diagnóstico de placenta previa y que no estaba siendo tratada con heparina ni aspirina, el otro caso se dio en una gestante que estaba siendo tratada con HBPM a dosis profilácticas y aspirina.

Hubo 4 casos de complicaciones distintas a las definidas: 1 caso de EAP, 1 caso de AIT, 1 caso de IAM y un caso de parada cardio-respiratoria.

## Análisis de los embarazos

Tabla 38 *Número de gestación*

Número de gestación	Recuento N 229	% del N de la tabla
1 <sup>a</sup>	86	37,6%
2 <sup>a</sup>	72	31,4%
3 <sup>a</sup>	42	18,3%
4 <sup>a</sup>	21	9,2%
5 <sup>a</sup>	6	2,6%
6 <sup>a</sup>	1	0,4%
7 <sup>a</sup>	1	0,4%

Las primeras gestaciones fueron las más frecuentes, seguidas consecutivamente en frecuencia hasta la 7<sup>a</sup> gestación, que fue el número máximo de embarazos registrado en la muestra.

Tabla 39 *Número de recién nacidos vivos de gestaciones previas*

Nº de Recién nacidos vivos	Recuento N 229	% del N de la tabla
No aplicable	86	37.6%
0	54	23.6%
1	76	33.2%
2	9	3.9%
3	4	1.7%

Como se objetivó en la tabla 38, la mayoría de las gestantes eran primigestas (N 86), motivo por el cual no tenían hijos de embarazos previos. Excluyendo las primeras gestaciones, lo más frecuente es que tuvieran un recién nacido vivo de una gestación previa, seguido de ninguno. Hubo 9 gestantes que tenían 2 recién nacidos vivos previos. El máximo número de recién nacidos vivos previos fue 3, este dato lo presentaron 4 gestantes y fue el menos frecuente.

Tabla 40 *Interrupción voluntaria/ legal del embarazo- Embarazo ectópico en gestación previa*

<b>ILE/IVE/ ectópico previo</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>214</b>	<b>93,4%</b>
<b>Si</b>	<b>15</b>	<b>6,6%</b>

Tabla 41 *Motivo ILE/ IVE/ E. ectópico*

<b>Motivo</b>	<b>Recuento N 15</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>IVE</b>	<b>9</b>	<b>60,0%</b>
<b>E. Ectópico</b>	<b>3</b>	<b>20,0%</b>
<b>ILE: Trisomía 21</b>	<b>1</b>	<b>6,7%</b>
<b>ILE: Feto polimalformado</b>	<b>2</b>	<b>13,3%</b>

Tabla 42 *Antecedentes de Evento obstétrico adverso en gestaciones previas*

<b>EOA gestación previa</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>27</b>	<b>11,8%</b>
<b>Si</b>	<b>114</b>	<b>49,8%</b>
<b>No embarazo previo, interrupción o EE</b>	<b>88</b>	<b>38,4%</b>

La mayoría de las gestantes de la muestra tenían antecedentes de EOA en gestaciones previas (49.8%), seguidas de aquellas que no la presentaron por no haber tenido un embarazo previo, haberlo interrumpido o haber presentado una gestación ectópica (38.4%). En tercer lugar están las gestantes que no tenían antecedentes de EOA (11.8%).

Tabla 43 *Tipo de EOA presentado: DPP*

<b>DPPNI</b>	<b>Recuento</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>132</b>	<b>57,6%</b>
<b>Si</b>	<b>9</b>	<b>3,9%</b>
<b>No embarazo previo, EE o interrupción</b>	<b>88</b>	<b>38,4%</b>

Tabla 44 Tipo de EOA presentado: PG

PG	Recuento	% del N de la tabla
No	49	21,4%
Si	92	40,2%
No embarazo previo, EE o interrupción	88	38,4%

Tabla 45 Tipo de EOA presentado: RCIU

RCIU	Recuento	% del N de la tabla
No	121	52,8%
Si	20	8,7%
No embarazo previo, EE o interrupción	88	38,4%

Tabla 46 Tipo de EOA presentado: PE

PE	Recuento	% del N de la tabla
No	130	56,8%
Si	11	4,8%
No embarazo previo, EE o interrupción	88	38,4%

De las 229 gestantes, 114 habían experimentado un EOA previo. El EOA previo presentado con más frecuencia fueron las pérdidas gestacionales, que se presentaron en 92 gestantes (40.2%). Dentro de las pérdidas gestacionales

las más frecuentes fueron los abortos precoces, seguidas de los abortos tardíos y por último las MA. El segundo EOA más frecuente fue el RCIU, presentado por 20 gestantes (8.7%), seguido de 11 gestantes que tuvieron PE (4.8%), de éstas las graves fueron más frecuentes (72.2% frente a 27.3%). El antecedente de EOA menos frecuente fue el DPP, que sólo habían experimentado 9 gestantes (3.9%).

Tabla 47 *Origen del embarazo*

<b>Origen embarazo</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>Natural</b>	<b>215</b>	<b>93,9%</b>
<b>Inseminación artificial</b>	<b>9</b>	<b>3,9%</b>
<b>FIV</b>	<b>5</b>	<b>2,2%</b>

La mayoría de las gestaciones fueron conseguidas de forma natural; 215 de 229 gestaciones (93.9%), seguidas de la Inseminación artificial (9 gestaciones, 3.9%) y fecundación in vitro (5 gestaciones, 2.2%).

Tabla 48 *Control en consulta de alto riesgo obstétrico*

<b>Control en ARO</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>94</b>	<b>41,4%</b>
<b>Si</b>	<b>111</b>	<b>48,9%</b>
<b>No comenzó control</b>	<b>22</b>	<b>9,7%</b>

Los embarazos seguidos en consulta de alto riesgo obstétrico fueron más frecuentes que los que se siguieron en atención primaria (48.9% frente a 41.4%). Hubo 22 embarazos que no comenzaron control.

Tabla 49 *Ingreso durante el embarazo*

Ingreso	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	200	88,1%
Si	27	11,9%
No parto	0	0,0%

Tabla 50 *Motivo del ingreso*

Motivo ingreso	Recuento N 27	% del N de la tabla
HTA	3	11,1%
TVS	1	3,7%
APP	5	18,5%
Cólico renal	3	11,1%
Pielonefritis	2	7,4%
Control del bienestar fetal	8	29,6%
Metrorragia 3 trimestre	1	3,7%
Metrorragia 2 trimestre	1	3,7%
EDEV	1	3,7%
Rotura prematura de membranas	1	3,7%
Cerclaje programado	1	3,7%

De los 27 ingresos presentados en las 229 gestaciones, la mayoría de ellos fueron para control del bienestar fetal en gestaciones con RCIU (8 gestaciones, 29.6%). El segundo motivo de ingreso más frecuente fue la APP, que presentaron 5 gestantes (18.5%). El ingreso para control de HTA no proteinúrica y los cólicos renales fueron el tercer motivo más frecuente de ingreso, cada uno presentado por 3 gestantes (11.1%), seguido de la pielonefritis que motivó el ingreso de 2 embarazadas (7.4%). Por último se encuentran otros motivos que fueron presentados sólo en una gestación cada uno (3.7%): Trombosis venosa superficial (TVS), ETEV, metrorragia del segundo trimestre, metrorragia del tercer trimestre, rotura prematura de membranas y cerclaje programado por insuficiencia cervical.

### Enfermedad tromboembólica venosa

De las 229 gestaciones incluidas en el estudio, 12 presentaron episodios de TVP. De ellas 5 estuvieron relacionadas con la gestación (durante el embarazo o puerperio), presentándose 3 de ellas en las gestaciones del estudio y 2 en gestaciones previas como se resume en las siguientes tablas:

Tabla 51 *Episodio de TVP*

Episodio de TVP	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	217	94,8%
Si	12	5,2%

Tabla 52 TVP relacionada con la gestación

TVP relacionada con la gestación	Recuento N 12	% del N de la tabla
No	7	58,3%
Si	5	41,7%

TVP relacionada con la gestación	Recuento N 5	% del N de la tabla
Relacionada con embarazo o puerperio en estudio	3	60%
Relacionada con embarazo o puerperio de gestación previa	2	40%

## Datos relacionados con la finalización de la gestación o parto

Tabla 53 Maduración pulmonar fetal

Feto madurado	Recuento N 226	% del N de la tabla
No	146	64,6%
Si	18	8,0%
Aborto: no aplicable	62	27,4%

Tabla 54 *Motivo Maduración pulmonar fetal*

<b>Motivo maduración pulmonar fetal</b>	<b>Recuento N 18</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>Finalizar gestación en prematuro</b>	<b>11</b>	<b>61,1%</b>
<b>APP</b>	<b>5</b>	<b>27,8%</b>
<b>Metrorragia III trimestre</b>	<b>2</b>	<b>11,1%</b>

Se han obtenido datos sobre la necesidad de maduración pulmonar fetal con corticoides de 226 de las 229 gestaciones incluidas en el análisis. De ellas, se tuvo que realizar en 18 gestaciones (8%), siendo el motivo más frecuente por el que se realizó la necesidad de finalizar la gestación en feto prematuro (11 gestaciones). El segundo motivo más frecuente fue la APP (5 gestaciones), seguido de 2 episodios de metrorragia del tercer trimestre.

Tabla 55 *Finalización de la gestación*

<b>Finalización de la gestación</b>	<b>Recuento N 166</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>Parto vaginal</b>	<b>109</b>	<b>65.7%</b>
<b>Cesárea electiva o urgente</b>	<b>42</b>	<b>25.3%</b>
<b>Cesárea de parto en curso</b>	<b>15</b>	<b>9%</b>

Se han obtenido datos de la finalización de 228 gestaciones. De ellas 62 (27.1%) fueron abortos o partos inmaduros. De las 228 gestaciones se indujeron 45 partos (19.7%), siendo el motivo más frecuente de inducción la

MA (12 casos), seguida de la necesidad de finalizar gestación en fetos con RCIU (9 casos). No se muestran tablas.

Finalizaron 166 gestaciones viables, de las cuales 109 (65.7%) lo hicieron por vía vaginal. La cesárea fue la de finalización en 57 gestantes (34.3%); de ellas 15 (9%) fueron indicadas intraparto, siendo el motivo más frecuente el parto estacionado.

Tabla 56 *Datos de los recién nacidos*

<b>Sexo del recién nacido</b>	<b>Recuento N 166</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>Mujer</b>	<b>83</b>	<b>50,0%</b>
<b>Hombre</b>	<b>83</b>	<b>50,0%</b>

De los 166 recién nacidos, la media del peso al nacimiento fue de 2795,72 ± 860,75 gramos y el percentil medio fue 42,60 ± 33,25.

En cuanto al test de Apgar al nacimiento, el valor más frecuente presentado al minuto de vida en los 166 recién nacidos fue 9 (134 recién nacidos, 80.7%); seguido del valor 0 (18 recién nacidos; 10.8%). El tercer valor más frecuente fue 8 (6 recién nacidos; 3.6%). A los 5 minutos de vida, el valor más frecuente fue 10 (138 recién nacidos, 83.1%), seguido del valor 0 (17 recién nacidos, 10.2%) y del valor 9 (4 recién nacidos, 2.4%).

## Análisis de las comorbilidades maternas

Las comorbilidades maternas recogidas se muestran en las siguientes tablas. La más frecuente fue el hipotiroidismo, presentado por 28 gestantes, seguido del SAF que estaba presente en 13 gestaciones.

Tabla 57 *Hipertensión arterial crónica*

HTA crónica	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	224	97,8%
Si	5	2,2%

Tabla 58 *Hipertensión arterial gestacional*

HTA gestacional	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	162	70,7%
Si	10	4,4%
No aplicable	57	24,9%

Tabla 59 *Diabetes Tipo I*

DM 1	Recuento N 229	% del N de la tabla
No	226	98,7%
Si	3	1,3%

Tabla 60 *Diabetes gestacional*

<b>Diabetes gestacional</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>166</b>	<b>72,5%</b>
<b>Si</b>	<b>8</b>	<b>3,5%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>55</b>	<b>24,0%</b>

Tabla 61 *Hipotiroidismo*

<b>Hipotiroidismo</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>201</b>	<b>87,8%</b>
<b>Si</b>	<b>28</b>	<b>12,2%</b>

Tabla 62 *SAF*

<b>SAF</b>	<b>Recuento N 224</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>211</b>	<b>94,2%</b>
<b>Si</b>	<b>13</b>	<b>5,8%</b>

Tabla 63 *SOP*

<b>SOP</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>227</b>	<b>99,1%</b>
<b>Si</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>

Tabla 64 *Obesidad*

<b>Obesidad</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>218</b>	<b>95,2%</b>
<b>Si</b>	<b>11</b>	<b>4,8%</b>

Tabla 65 *ITU*

<b>ITU</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>228</b>	<b>99,6%</b>
<b>Si</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>

No se encontró ningún caso de Diabetes tipo II, Lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal o cromosomopatía materna.

#### *Otras comorbilidades*

Durante la recogida de datos se obtuvieron otras comorbilidades. Hubo 6 casos de colitis ulcerosa, 2 casos de cefalea migrañosa, 2 casos de cromosomopatía paterna (traslocación balanceada, pero que estaba relacionada con abortos tempranos) y un caso de Enfermedad de Von Willebrand.

### **Hábitos tóxicos durante la gestación**

Se han recogido datos sobre el consumo de tabaco, cocaína y alcohol. Ninguna de las gestantes consumió cocaína ni alcohol. El consumo de tabaco se muestra en las siguientes tablas.

Tablas 66 *Hábitos tóxicos: tabaco*

<b>Tabaco</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>200</b>	<b>91,3%</b>
<b>Si</b>	<b>19</b>	<b>8,7%</b>

Tablas 67 *Consumo de tabaco*

<b>Nº cigarrillos/ día</b>	<b>Recuento N 19</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>7,7%</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>7,7%</b>
<b>5</b>	<b>3</b>	<b>23,1%</b>
<b>7</b>	<b>1</b>	<b>7,7%</b>
<b>10</b>	<b>3</b>	<b>23,1%</b>
<b>15</b>	<b>4</b>	<b>30,8%</b>

El consumo más frecuente fue de 15 cigarrillos al día, que se presentó en 4 gestaciones, seguido del consumo de 5 y 10, presentado en 3 gestaciones.

## **Alteraciones uterinas**

Tabla 68 *Prevalencia Alteraciones uterinas*

<b>Alteraciones uterinas</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>182</b>	<b>79,5%</b>
<b>Si</b>	<b>47</b>	<b>20,5%</b>

Tabla 69 *Tipo de alteración uterina*

<b>Tipo de alteración uterina</b>	<b>Recuento N 47</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>Septo uterino completo</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Septo uterino parcial</b>	<b>3</b>	<b>6,4%</b>
<b>Miomas/pólipos</b>	<b>1</b>	<b>2,1%</b>
<b>Cirugía uterina</b>	<b>42</b>	<b>89,4%</b>
<b>Sinéquias uterinas</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Incompetencia cervical</b>	<b>1</b>	<b>2,1%</b>
<b>Otras</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>

La alteración uterina presentada con más frecuencia fue la cirugía uterina, presentada en 42 de las 47 gestaciones. El tipo de cirugía más frecuente fue la cesárea en gestación previa, que presentaron 34 mujeres. Había antecedente de exéresis de septo uterino en 2 gestaciones y hubo 1 caso de Miomectomía y otro de cerclaje cervical por incompetencia de cérvix. En 6 gestaciones hubo intervenciones combinadas de las descritas.

### **Traumatismo abdominal**

No hubo ninguna gestante con antecedente de traumatismo abdominal.

## Alteraciones de los anejos ovulares

Tabla 70 *Alteraciones de la placenta: placenta previa*

<b>Placenta previa</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>165</b>	<b>73,0%</b>
<b>Si</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>59</b>	<b>26,1%</b>

Tabla 71 *Alteraciones de la placenta: restricción de flujo*

<b>Restricción del flujo</b>	<b>Recuento N 227</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>146</b>	<b>64,3%</b>
<b>Si</b>	<b>19</b>	<b>8,4%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>62</b>	<b>27,3%</b>

Tabla 72 *Características del cordón umbilical*

<b>Cordón corto</b>	<b>Recuento N 225</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>163</b>	<b>72,4%</b>
<b>Si</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>60</b>	<b>26,7%</b>

<b>Cordón largo</b>	<b>Recuento N 225</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>164</b>	<b>72,9%</b>
<b>Si</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>60</b>	<b>26,7%</b>

<b>Nudo de cordón</b>	<b>Recuento N 225</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>163</b>	<b>72,4%</b>
<b>Si</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>60</b>	<b>26,7%</b>

<b>Circular</b>	<b>Recuento N 225</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>150</b>	<b>66,7%</b>
<b>Si</b>	<b>16</b>	<b>7,1%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>59</b>	<b>26,2%</b>

Tal y como se recoge en el apartado de material y métodos, las alteraciones del cordón umbilical son aquellas recogidas en el apartado “datos del parto” de las historias obstétricas del departamento de obstetricia y ginecología del HMI de Málaga. Se han recogido: características como la longitud del cordón (corto/ largo), nudo de cordón, ausencia de arteria umbilical (arteria umbilical única) y presencia de circulares. No hubo ningún caso de arteria umbilical única. A continuación se muestran las frecuencias del resto de alteraciones:

Tabla 73 *Características del líquido amniótico*

Oligohidramnios	Recuento N 226	% del N de la tabla
No	147	65,0%
Si	23	10,2%
No aplicable	56	24,8%

No hubo ningún caso de polihidramnios en las 229 gestaciones incluidas.

### Complicaciones de la gestación

Tabla 74: *Complicaciones de la gestación: APP*

APP	Recuento N 187	% del N de la tabla
No	120	64,2%
Si	5	2,7%
No aplicable	62	33,2%

Dentro de los 5 casos de APP que se han registrado en las gestaciones (N 187), la semana media de presentación fue de 32 semanas  $\pm$  días; la mediana fue 31+ 4 semanas.

Tabla 75: *Complicaciones de la gestación: RPM*

<b>RPM</b>	<b>Recuento N 228</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>175</b>	<b>76,8%</b>
<b>Si</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>52</b>	<b>22,8%</b>

Sólo se registró un caso de RPM que se produjo en semana 21+4.

Tabla 76: *Complicaciones de la gestación: Corioamnionitis*

<b>Corioamnionitis</b>	<b>Recuento N 228</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>176</b>	<b>77,2%</b>
<b>Si</b>	<b>1</b>	<b>0,4%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>51</b>	<b>22,4%</b>

Sólo se registró un caso de Corioamnionitis que se dio en semana 31.

Tabla 77: *Complicaciones de la gestación: anomalía cromosómica*

<b>Anomalía crom.</b>	<b>Recuento N 187</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>184</b>	<b>98,4%</b>
<b>Si</b>	<b>2</b>	<b>1,1%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>

Se recogieron datos de 187 gestaciones en las que se diagnosticaron 2 casos de cromosomopatía: 1 de ellos fue una Trisomía del cromosoma 21 y el otro Trisomía del cromosoma 18.

#### *Gestación molar*

No se registró ningún caso de embarazo molar, estos datos se recogieron en 227 gestaciones.

#### *Hidrops no inmune*

Se dio un caso de hidrops no inmune en un feto con transposición de grandes vasos.

#### *Infecciones congénitas e isoimmunización Rh*

No se registró ningún caso de éstas alteraciones, estos datos fueron obtenidos de 226 gestaciones.

## **Antecedentes familiares de trombofilia hereditaria**

Tabla 78: *Prevalencia AF*

<b>Antecedentes</b>	<b>Recuento N 229</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>180</b>	<b>78,6%</b>
<b>Si</b>	<b>49</b>	<b>21,4%</b>

Tabla 79: *Grado de parentesco AF*

<b>Familiar</b>	<b>Recuento N 49</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>Padre</b>	<b>23</b>	<b>46,9%</b>
<b>Madre</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>
<b>Hermano/a</b>	<b>26</b>	<b>53,1%</b>

Se han recogido datos de los familiares de primer grado. De las 229 gestaciones, había antecedentes familiares de trombofilia hereditaria en 49 (21,4%).

## **Fármacos utilizados durante el embarazo**

Tabla 80 *Prevalencia de fármacos utilizados durante el embarazo*

<b>Fármacos</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>126</b>	<b>55,8%</b>
<b>Si</b>	<b>100</b>	<b>44,2%</b>

Tabla 81 *Labetalol*

<b>Labetalol</b>	<b>Recuento N 225</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>207</b>	<b>92,0%</b>
<b>Si</b>	<b>18</b>	<b>18%</b>

De las 18 gestaciones que recibieron tratamiento con labetalol, 2 hicieron tratamientos puntuales y 16 prolongados. De éstas 16, la edad gestacional media de inicio fue 22+5 semanas  $\pm$  8 semanas (mediana 24+5 semanas). La edad gestacional media de finalización fue 33 semanas  $\pm$  5 semanas (mediana 35+3 semanas).

Tabla 82 *Alfametildopa*

<b>Alfametildopa</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>224</b>	<b>99,1%</b>
<b>Si</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>

Sólo 2 gestaciones recibieron tratamiento con Alfametildopa, ambas en régimen de tratamiento prolongado. La edad gestacional media de inicio del tratamiento fue 20 semanas  $\pm$  7 semanas (mediana 20 semanas) y la edad gestacional media de finalización fue 31+6 semanas  $\pm$  7 semanas (mediana 31+ 6 semanas).

Tabla 83 *Insulina*

<b>Insulina</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>221</b>	<b>97,8%</b>
<b>Si</b>	<b>5</b>	<b>2,2%</b>

Todas las gestaciones que recibieron tratamiento con insulina lo hicieron en régimen de tratamiento prolongado. La edad gestacional media de inicio fue de 26 + 5 semanas  $\pm$  0,7 semanas (mediana 26+5 semanas); y la edad gestacional media de finalización fue 37+5 semanas  $\pm$  0,7 semanas (mediana 37+ 5 semanas).

Tabla 84 *Levotiroxina*

<b>Levotiroxina</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>197</b>	<b>87,2%</b>
<b>Si</b>	<b>29</b>	<b>12,8%</b>

Todas las gestaciones que recibieron tratamiento con levotiroxina lo hicieron en régimen de tratamiento prolongado desde el inicio hasta el final de la gestación.

Tabla 85 *Hierro oral*

<b>Levotiroxina</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>214</b>	<b>94,7%</b>
<b>Si</b>	<b>12</b>	<b>5,3%</b>

Las 12 gestantes que recibieron tratamiento con hierro oral durante el embarazo lo hicieron en régimen de tratamiento prolongado, con una

edad gestacional media de inicio de 34 semanas (mediana 34 semanas) y finalización a las 41 semanas (mediana 41 semanas).

Tabla 86 AAS

<b>AAS</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>174</b>	<b>77%</b>
<b>Si</b>	<b>52</b>	<b>23%</b>

El tratamiento con AAS fue el más frecuente en las 226 gestaciones de las que se han recogido los datos. Todas las gestaciones que fueron tratadas con AAS lo hicieron con tratamientos prolongados. La edad gestacional media al inicio del tratamiento fue de 8 semanas  $\pm$  5,5 semanas (mediana 6 semanas) y la edad gestacional media de finalización fue 33 semanas  $\pm$  8,5 semanas (mediana 37 semanas).

Tabla 87 *Tractocile*

<b>Tractocile</b>	<b>Recuento N 226</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>171</b>	<b>75,7%</b>
<b>Si</b>	<b>5</b>	<b>2,2%</b>
<b>No aplicable</b>	<b>50</b>	<b>22,1%</b>

Hubo 5 gestaciones con APP que fueron tratadas con tractocile, todas con tratamiento puntual (1 ciclo), salvo 1 caso de tratamiento prolongado (tratamiento de mantenimiento). La edad gestacional media de inicio fue de

28+5 semanas  $\pm 3,6$  semanas (mediana 29+4 semanas) y la media de finalización fue en semana 32+3  $\pm 3,3$  semanas (mediana 34 semanas).

Tabla 88 *Progesterona*

<b>Progesterona</b>	<b>Recuento N 225</b>	<b>% del N de la tabla</b>
<b>No</b>	<b>216</b>	<b>75,7%</b>
<b>Si</b>	<b>9</b>	<b>2,2%</b>

De las 9 gestaciones tratadas con progesterona, solo hubo una que hizo un tratamiento puntual por amenaza de aborto en el primer trimestre (abandonó el tratamiento tras el desenlace de aborto). El resto lo hicieron en el contexto de dinámica uterina en feto viable pretérmino.

## RESULTADOS: ANÁLISIS BIVARIANTE RESPECTO AL TRATAMIENTO CON HEPARINA

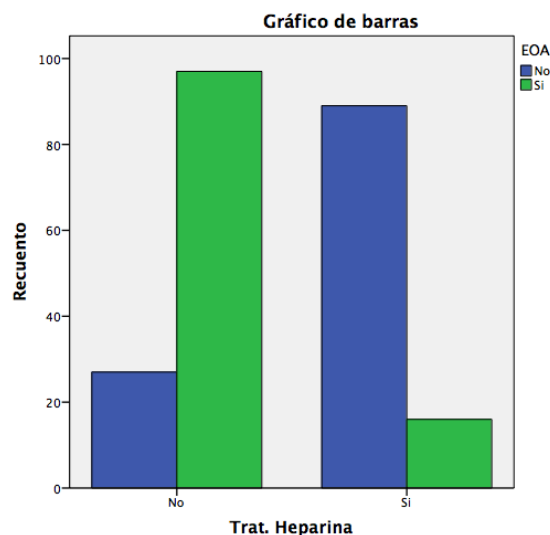
Evento adverso obstétrico en estudio en relación con la  
instauración o no del tratamiento con heparina

Tabla 89 EOA- Heparina

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
EOA	No	27 <sub>a</sub>	11,8%	89 <sub>b</sub>	38,9%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	97 <sub>a</sub>	42,4%	16 <sub>b</sub>	7,0%	
DPP	No	117 <sub>a</sub>	51,3%	103 <sub>a</sub>	45,2%	0,056 <sup>b</sup>
	Si	7 <sub>a</sub>	3,1%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
PG	No	51 <sub>a</sub>	22,5%	100 <sub>b</sub>	44,1%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	72 <sub>a</sub>	31,7%	4 <sub>b</sub>	1,8%	
PG	Aborto precoz	46 <sub>a</sub>	60,5%	2 <sub>a</sub>	2,6%	0,204 <sup>b,c</sup>
	Aborto tardío	12 <sub>a</sub>	15,8%	2 <sub>a</sub>	2,6%	
	Muerte anteparto	14 <sub>a</sub>	18,4%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
RCIU	No	109 <sub>a</sub>	48,0%	93 <sub>a</sub>	41,0%	0,847
	Si	14 <sub>a</sub>	6,2%	11 <sub>a</sub>	4,8%	
PE	No	113 <sub>a</sub>	50,0%	102 <sub>b</sub>	45,1%	0,013 <sup>*</sup>
	Si	10 <sub>a</sub>	4,4%	1 <sub>b</sub>	0,4%	
PE	Leve	4 <sub>a</sub>	33,3%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	0,460 <sup>b,c</sup>

	<b>Grave</b>	<b>7<sub>a</sub></b>	<b>58,3%</b>	<b>1<sup>1,2</sup></b>	<b>8,3%</b>	
<p>Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en <math>p &lt; ,05</math> en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>3</sup></p> <p>1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.</p> <p>2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.</p> <p>3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.</p>						
<p>“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.</p> <p>*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.</p> <p>b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.</p> <p>c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.</p>						

Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (pacientes que han recibido y pacientes que no han recibido heparina durante la gestación), las gestantes con diagnóstico de trombofilia hereditaria que recibieron tratamiento con heparina durante la gestación tuvieron una menor frecuencia de EOA que las no tratadas.



**Figura 7.** EOA- Heparina

Tras analizar cada EOA por separado en relación al tratamiento con heparina, se encontró también asociación significativa para las pérdidas gestacionales, y preeclampsia que fueron menos frecuentes en las gestantes que recibieron heparina. La frecuencia de DPP y RCIU también fue menor en el grupo de las tratadas, pero la diferencia no alcanzó un nivel de significación.

## Edad gestacional del EAO en relación con el tratamiento o no con heparina

Tabla 90 Edad gestacional EOA- Heparina

	Tratamiento con Heparina									
	No					Si				
	Media	DT	Mediana	Mín	Máy	Media	DT	Mediana	Mín	Máy
<b>EG DPP</b>	208 <sup>1</sup>	55	206	140	288	240 <sup>2</sup>	.	240	240	240
<b>EG PG</b>	103 <sub>a</sub>	70	72	42	290	99 <sub>a</sub>	50	95	56	150
<b>EG RCIU</b>	227 <sub>a</sub>	35	226	168	280	231 <sub>a</sub>	40	218	168	290
<b>EG PE</b>	212 <sup>1</sup>	44	200	168	280	245 <sup>2</sup>	.	245	245	245

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de medias de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales. <sup>3</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en comparaciones porque no hay otras categorías válidas para comparar
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

Respecto a la edad gestacional a la que se presentó el EOA, no se encontraron diferencias entre las gestantes que recibieron tratamiento con heparina y las que no.

## Edad materna durante la gestación estudiada en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina

Tabla 91 *Edad materna- Heparina*

<b>Tratamiento con heparina</b>				
	<b>NO</b>		<b>SI</b>	
	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Edad durante gestación</b>	<b>29<sub>a</sub></b>	<b>6</b>	<b>32<sub>b</sub></b>	<b>5</b>
<p>Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en <math>p &lt; ,05</math> en la prueba de igualdad bilateral de medias de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales. <sup>1</sup></p> <p>1. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.</p>				

En la edad materna durante la gestación estudiada si se encontraron diferencias significativas, la media de edad de las gestantes tratadas fue mayor que la media de edad de las gestantes que no recibieron heparina.

## Característica de la trombofilia en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina

Tabla 92 Trombofilia- Heparina

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
FVL Heterocigota	No	88 <sub>a</sub>	38,4%	81 <sub>a</sub>	35,4%	0,290
	Si	36 <sub>a</sub>	15,7%	24 <sub>a</sub>	10,5%	
G20210A Heterocigota	No	78 <sub>a</sub>	34,1%	68 <sub>a</sub>	29,7%	0,85
	Si	46 <sub>a</sub>	20,1%	37 <sub>a</sub>	16,2%	
Déf. Prot S	No	72 <sub>a</sub>	31,4%	47 <sub>b</sub>	20,5%	0,45 <sup>+</sup>
	Si	52 <sub>a</sub>	22,7%	58 <sub>b</sub>	25,3%	
Hiperhomocis- teinemia	No	117 <sub>a</sub>	51,1%	105 <sup>1</sup>	45,9%	0,013 <sup>+,b</sup>
	Si	7 <sub>a</sub>	3,1%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Mut.C677T MTHFR	No	71 <sub>a</sub>	31,0%	52 <sub>a</sub>	22,7%	0,242
	Si	53 <sub>a</sub>	23,1%	53 <sub>a</sub>	23,1%	
Herencia MTHFR	Homocigota	17 <sub>a</sub>	16,0%	18 <sub>a</sub>	17,0%	0,836
	Heterocigota	36 <sub>a</sub>	34,0%	35 <sub>a</sub>	33,0%	
Nivel homocisteína	normal	46 <sub>a</sub>	43,4%	53 <sup>1</sup>	50,0%	0,006 <sup>+,b</sup>
	elevada	7 <sub>a</sub>	6,6%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Trombofilia combinada	No	105 <sub>a</sub>	46,3%	91 <sub>a</sub>	40,1%	0,895
	Si	17 <sub>a</sub>	7,5%	14 <sub>a</sub>	6,2%	
Categoría T.Combinada	M. G20210A gen de la protrombina heterocigota + déficit de proteína S	7 <sub>a</sub>	22,6%	6 <sub>a</sub>	19,4%	0,432 <sup>b</sup>
	M.G20210A del gen de la protrombina heterocigota + FVL heterocigota	4 <sub>a</sub>	12,9%	1 <sub>a</sub>	3,2%	
	FVL heterocigota + déficit de proteína S	6 <sub>a</sub>	19,4%	7 <sub>a</sub>	22,6%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>2</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Se han excluido de la tabla los datos referentes a la mutación del FVL homocigota, mutación G20210A del gen de la protrombina homocigota, déficit de proteína C y déficit de antitrombina ya que no hubo ningún caso.

El déficit de proteína S fue más frecuente de forma significativa en el grupo de las tratadas respecto a las no tratadas. Para el resto de trombofilias estudiadas, no hubo diferencias.

### Datos de las gestantes diagnosticadas de SAF en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina

Tabla 93 SAF- Heparina

		Tratamiento Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
SAF	No	115 <sub>a</sub>	51,3%	96 <sub>a</sub>	42,9%	0,963 <sup>a</sup>
	Si	7 <sub>a</sub>	3,1%	6 <sub>a</sub>	2,7%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>1</sup>

1. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.  
a. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Entre las gestantes con diagnóstico de SAF, no se encontraron diferencias entre tratadas y no tratadas.

### Datos referentes a las analíticas de tercer trimestre y postparto en relación con la instauración o no del tratamiento con heparina

Tabla 94 Analítica tercer trimestre- postparto- Heparina

<b>Tratamiento con Heparina</b>				
	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>
<b>Plaq 3 trimestre</b>	<b>239854,55<sub>a</sub></b>	<b>69984,50</b>	<b>231979,21<sub>a</sub></b>	<b>68902,64</b>
<b>Plaq postparto</b>	<b>200894,74<sub>a</sub></b>	<b>100982,34</b>	<b>200400,00<sub>a</sub></b>	<b>64014,32</b>
<b>Hemoglobina 3 trimestre</b>	<b>12,40<sub>a</sub></b>	<b>,78</b>	<b>12,15<sub>a</sub></b>	<b>1,06</b>
<b>Hb postparto</b>	<b>11,25<sub>a</sub></b>	<b>1,02</b>	<b>10,54<sub>a</sub></b>	<b>1,44</b>

<b>Hematocrito 3 trimestre</b>	<b>36,04<sub>a</sub></b>	<b>2,62</b>	<b>35,80<sub>a</sub></b>	<b>2,89</b>
<b>Hto postparto</b>	<b>32,70<sub>a</sub></b>	<b>3,20</b>	<b>31,25<sub>a</sub></b>	<b>3,96</b>
<b>TP 3 trimestre</b>	<b>11,19<sub>a</sub></b>	<b>,85</b>	<b>11,05<sub>a</sub></b>	<b>,76</b>
<b>TP postparto</b>	<b>11,33<sub>a</sub></b>	<b>1,51</b>	<b>11,00<sub>a</sub></b>	<b>,00</b>
<b>TPTA 3 trimestre</b>	<b>27,54<sub>a</sub></b>	<b>3,06</b>	<b>27,24<sub>a</sub></b>	<b>3,09</b>
<b>TPTA postparto</b>	<b>30,83<sub>a</sub></b>	<b>3,82</b>	<b>27,50<sub>a</sub></b>	<b>2,65</b>

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>1</sup>

1. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

En cuanto a los parámetros del hemograma y coagulación analizados anteparto y postparto, no se han encontrado diferencias significativas entre tratadas y no tratadas para ninguno de ellos.

## Complicaciones maternas relacionadas con el tratamiento con heparina

Tabla 95 *Complicaciones maternas- Heparina*

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
<b>Complic. Maternas</b>	<b>No</b>	52 <sub>a</sub>	22,7%	95 <sub>b</sub>	41,5%	0,0001 <sup>†</sup>
	<b>Si</b>	13 <sub>a</sub>	5,7%	8 <sub>a</sub>	3,5%	
	<b>No aplicable</b>	59 <sub>a</sub>	25,8%	2 <sub>b</sub>	0,9%	
<b>Trombopenia</b>	<b>No</b>	59 <sub>a</sub>	25,8%	98 <sub>b</sub>	42,8%	0,0001 <sup>†</sup>
	<b>Si</b>	6 <sub>a</sub>	2,6%	7 <sub>a</sub>	3,1%	
	<b>No aplicable</b>	59 <sub>a</sub>	25,8%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
<b>Hemorragia anteparto</b>	<b>No</b>	64 <sub>a</sub>	27,9%	101 <sub>b</sub>	44,1%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	<b>Si</b>	1 <sub>a</sub>	0,4%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
	<b>No parto</b>	59 <sub>a</sub>	25,8%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
<b>Hemorragia postparto</b>	<b>No</b>	61 <sub>a</sub>	26,6%	99 <sub>b</sub>	43,2%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	<b>Si</b>	4 <sub>a</sub>	1,7%	3 <sub>a</sub>	1,3%	
	<b>No parto</b>	59 <sub>a</sub>	25,8%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
<b>Otras</b>	<b>EAP</b>	1 <sub>a</sub>	25,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	.
	<b>AIT postparto</b>	1 <sub>a</sub>	25,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	.
	<b>IAM postparto</b>	1 <sub>a</sub>	25,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	.
	<b>Parada cardio-resp</b>	1 <sub>a</sub>	25,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	.

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>3</sup>.

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

La ausencia de complicaciones maternas fue más frecuente de forma significativa en el grupo de las gestaciones que recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Tras individualizar cada complicación, se objetiva que la ausencia de trombopenia también fue más frecuente de forma significativa en el grupo de las tratadas, al igual que la ausencia de hemorragia anteparto y de hemorragia postparto.

**Análisis de variables del embarazo relacionadas con la administración o no de heparina: antecedentes obstétricos, antecedentes de EOA, origen del embarazo, control del embarazo, ingreso durante el embarazo y ETEV**

Tabla 96 *Variables del embarazo- Heparina*

		Tratamiento Heparina				P
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
nº embarazo	1	68 <sub>a</sub>	29,7%	18 <sub>b</sub>	7,9%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	2	36 <sub>a</sub>	15,7%	36 <sub>a</sub>	15,7%	
	3	13 <sub>a</sub>	5,7%	29 <sub>b</sub>	12,7%	
	4	5 <sub>a</sub>	2,2%	16 <sub>b</sub>	7,0%	
	5	2 <sub>a</sub>	0,9%	4 <sub>a</sub>	1,7%	
	6	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
	7	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
nº RN vivos	No embarazo previo	68 <sub>a</sub>	29,7%	18 <sub>b</sub>	7,9%	0,0001 <sup>*,b</sup>
	0	25 <sub>a</sub>	10,9%	29 <sub>a</sub>	12,7%	
	1	25 <sub>a</sub>	10,9%	51 <sub>b</sub>	22,3%	
	2	4 <sub>a</sub>	1,7%	5 <sub>a</sub>	2,2%	
	3	2 <sub>a</sub>	0,9%	2 <sub>a</sub>	0,9%	
ILE/IVE/ EE previo	No	117 <sub>a</sub>	51,1%	97 <sub>a</sub>	42,4%	0,547
	Si	7 <sub>a</sub>	3,1%	8 <sub>a</sub>	3,5%	
motivo ILE/IVE/EE	IVE	6 <sub>a</sub>	40,0%	3 <sub>a</sub>	20,0%	0,232 <sup>b,c</sup>
	Ectópico	1 <sub>a</sub>	6,7%	2 <sub>a</sub>	13,3%	

	ILE: trisomía 21	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	6,7%	
	ILE: feto polimalformado	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	13,3%	
EOA gestación previa	No	18 <sub>a</sub>	7,9%	9 <sub>a</sub>	3,9%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	37 <sub>a</sub>	16,2%	77 <sub>b</sub>	33,6%	
	No embarazo previo o interrupción	69 <sub>a</sub>	30,1%	19 <sub>b</sub>	8,3%	
DPPNI	No	53 <sub>a</sub>	23,1%	79 <sub>b</sub>	34,5%	0,0001 <sup>*,b</sup>
	Si	2 <sub>a</sub>	0,9%	7 <sub>b</sub>	3,1%	
	No embarazo previo o interrupción	69 <sub>a</sub>	30,1%	19 <sub>b</sub>	8,3%	
PG	No	22 <sub>a</sub>	9,6%	27 <sub>a</sub>	11,8%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	33 <sub>a</sub>	14,4%	59 <sub>b</sub>	25,8%	
	No embarazo previo o interrupción	69 <sub>a</sub>	30,1%	19 <sub>b</sub>	8,3%	
PG 1	Aborto precoz	23 <sub>a</sub>	25,0%	31 <sub>a</sub>	33,7%	0,260
	Aborto tardío	5 <sub>a</sub>	5,4%	12 <sub>a</sub>	13,0%	
	Muerte anteparto	5 <sub>a</sub>	5,4%	16 <sub>a</sub>	17,4%	
PG 2	Aborto precoz	1 <sub>a</sub>	11,1%	5 <sub>a</sub>	55,6%	0,124 <sup>b,c</sup>
	Aborto tardío	1 <sub>a</sub>	11,1%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	Muerte anteparto	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	22,2%	
RCIU	No	54 <sub>a</sub>	23,6%	67 <sub>b</sub>	29,3%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	19 <sub>b</sub>	8,3%	
	No embarazo previo o interrupción	69 <sub>a</sub>	30,1%	19 <sub>b</sub>	8,3%	
PE	No	54 <sub>a</sub>	23,6%	76 <sub>b</sub>	33,2%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	10 <sub>b</sub>	4,4%	
	No embarazo previo o interrupción	69 <sub>a</sub>	30,1%	19 <sub>b</sub>	8,3%	
PE	Leve	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	3 <sub>a</sub>	27,3%	0,521 <sup>b,c</sup>
	Grave	1 <sup>1,2</sup>	9,1%	7 <sub>a</sub>	63,6%	
Origen	Natural	117 <sub>a</sub>	51,1%	98 <sub>a</sub>	42,8%	0,812 <sup>b</sup>

embarazo	Inseminación artificial	4 <sub>a</sub>	1,7%	5 <sub>a</sub>	2,2%	
	FIV	3 <sub>a</sub>	1,3%	2 <sub>a</sub>	0,9%	
Control en ARO	No	91 <sub>a</sub>	40,1%	3 <sub>b</sub>	1,3%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	11 <sub>a</sub>	4,8%	100 <sub>b</sub>	44,1%	
	No comenzó control	21 <sub>a</sub>	9,3%	1 <sub>b</sub>	0,4%	
Ingreso durante embarazo	No	112 <sub>a</sub>	49,3%	88 <sub>a</sub>	38,8%	0,135 <sup>b</sup>
	Si	11 <sub>a</sub>	4,8%	16 <sub>a</sub>	7,0%	
	No parto	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Motivo ingreso	HTA	2 <sub>a</sub>	7,4%	1 <sub>a</sub>	3,7%	0,123 <sup>b,c</sup>
	TVS	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	3,7%	
	APP	0 <sup>1</sup>	0,0%	5 <sub>a</sub>	18,5%	
	Cólico renal	2 <sub>a</sub>	7,4%	1 <sub>a</sub>	3,7%	
	Pielonefritis	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	7,4%	
	Control del bienestar fetal-RCIU	6 <sub>a</sub>	22,2%	2 <sub>b</sub>	7,4%	
	Metrorragia 3 trimestre	1 <sub>a</sub>	3,7%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	Metrorragia 2 trimestre	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	3,7%	
	EDEV	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	3,7%	
	RPM	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	3,7%	
	Cerclaje programado	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	3,7%	
	TVP	No	120 <sub>a</sub>	52,4%	97 <sub>a</sub>	
Si		4 <sub>a</sub>	1,7%	8 <sub>a</sub>	3,5%	
No parto		0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
TVP y relación con gestación	No	2 <sub>a</sub>	16,7%	5 <sub>a</sub>	41,7%	0,679 <sup>b</sup>
	Si	2 <sub>a</sub>	16,7%	3 <sub>a</sub>	25,0%	
	No parto	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Relación con gestación	Gestación o puerperio del caso en estudio	2 <sup>1</sup>	40,0%	1 <sub>a</sub>	20,0%	0,136 <sup>b,c</sup>
	Gestación o puerperio gestación previa	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	40,0%	
TVP (días gestación)	8	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	1 <sup>1,2</sup>	100,0%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>3</sup>.

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

La frecuencia de primigestas fue mayor de forma significativa en el grupo de las no tratadas, mientras que las tercigestas y cuartigestas fueron más frecuentes en el grupo de las tratadas.

En cuanto al número de recién nacidos vivos previos, fue más frecuente de forma significativa en el grupo de las tratadas tener un recién nacido vivo.

Sobre los antecedentes de EOA, hubo diferencias significativas, las gestantes que recibieron tratamiento con heparina tenían una mayor frecuencia de EOA en gestaciones previas. Si individualizamos cada EOA, la asociación significativa se mantuvo para todos (DPP, PG, RCIU y PE). No se encontraron diferencias significativas entre los subtipos de PG (aborto precoz, tardío o muerte anteparto) tanto si la gestante tenía uno como si tenía dos subtipos; ni en los subtipos de PE (leve o grave).

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los antecedentes de IVE/ ILE/ EE.

En cuanto al origen del embarazo (natural, IA o FIV) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

Si que hubo asociación significativa entre las gestaciones tratadas con heparina y el control de la gestación en consulta de alto riesgo obstétrico: en este grupo fue más frecuente el control en alto riesgo que en las no tratadas.

No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos respecto a los ingresos durante la gestación y los motivos que llevaron a los mismos; al igual que con los antecedentes de TVP, los grupos no difirieron en cuanto al antecedente de trombosis, si ésta estaba relacionada o no con la gestación, y en caso afirmativo, si el evento se produjo en la gestación en estudio o en una gestación previa.

### Análisis de las variables de la historia del parto y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 97 Historia del parto- Heparina

		Tratamiento con Heparina				P
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
Feto madurado	No	54 <sub>a</sub>	23,9%	92 <sub>b</sub>	40,7%	0,0001*
	Si	10 <sub>a</sub>	4,4%	8 <sub>a</sub>	3,5%	
	Aborto: no aplicable	58 <sub>a</sub>	25,7%	4 <sub>b</sub>	1,8%	
Motivo maduración	Finalizar gestación en prematuro	8 <sub>a</sub>	44,4%	3 <sub>a</sub>	16,7%	0,010 <sup>*,b,c</sup>
	APP	0 <sup>2</sup>	0,0%	5 <sub>a</sub>	27,8%	
	Metrorragia III trimestre	2 <sub>a</sub>	11,1%	0 <sup>2</sup>	0,0%	
Parto	Conducción	26 <sub>a</sub>	11,4%	63 <sub>b</sub>	27,5%	0,0001*
	Inducción	25 <sub>a</sub>	10,9%	20 <sub>a</sub>	8,7%	
	Cesárea electiva	7 <sub>a</sub>	3,1%	14 <sub>b</sub>	6,1%	
	Cesárea urgente	8 <sub>a</sub>	3,5%	4 <sub>a</sub>	1,7%	

	<b>Aborto</b>	<b>58<sub>a</sub></b>	<b>25,3%</b>	<b>4<sub>b</sub></b>	<b>1,7%</b>	
<b>Motivo inducción</b>	<b>Preeclampsia</b>	<b>3<sub>a</sub></b>	<b>7,1%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>2,4%</b>	<b>0,007<sup>*,b,c</sup></b>
	<b>MA</b>	<b>12<sub>a</sub></b>	<b>28,6%</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	
	<b>Malos antecedentes obstétricos+ feto a término</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>2<sub>a</sub></b>	<b>4,8%</b>	
	<b>RCIU</b>	<b>5<sub>a</sub></b>	<b>11,9%</b>	<b>4<sub>a</sub></b>	<b>9,5%</b>	
	<b>Rotura prematura de membranas</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>3<sub>a</sub></b>	<b>7,1%</b>	
	<b>Oligoamnios</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>2,4%</b>	<b>4<sub>a</sub></b>	<b>9,5%</b>	
	<b>Embarazo en vías de prolongación</b>	<b>2<sub>a</sub></b>	<b>4,8%</b>	<b>2<sub>a</sub></b>	<b>4,8%</b>	
	<b>Hipertensión inducida por el embarazo</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>2,4%</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	
	<b>Feto pequeño para edad gestacional</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>2,4%</b>	
	<b>DM tipo I</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>2,4%</b>	
	<b>Meconio</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	
<b>Motivo cesárea programada</b>	<b>Dos cesáreas anteriores + finalizar gestación por interés fetal</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	<b>0,167<sup>b,c</sup></b>
	<b>Cesárea anterior + no deseo de parto vaginal</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>5<sub>a</sub></b>	<b>22,7%</b>	
	<b>Presentación podálica</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	<b>4<sub>a</sub></b>	<b>18,2%</b>	
	<b>Situación transversa</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	
	<b>Interés fetal: prematuridad+ RCIU</b>	<b>2<sub>a</sub></b>	<b>9,1%</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	
	<b>Placenta previa</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	
	<b>Cesárea anterior + necesidad de finalización por interés fetal</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	<b>3<sub>a</sub></b>	<b>13,6%</b>	
	<b>Miomectomía con apertura de cavidad o intervención uterina</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	
	<b>Interés materno</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	
<b>Motivo cesárea urgente</b>	<b>RPBF</b>	<b>6<sub>a</sub></b>	<b>46,2%</b>	<b>3<sub>a</sub></b>	<b>23,1%</b>	<b>0,532<sup>b,c</sup></b>
	<b>DPP</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>7,7%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>7,7%</b>	
	<b>Preclampsia severa</b>	<b>2<sub>a</sub></b>	<b>15,4%</b>	<b>0<sup>2</sup></b>	<b>0,0%</b>	
<b>Finalización</b>	<b>Parto vaginal</b>	<b>39<sub>a</sub></b>	<b>23,5%</b>	<b>70<sub>a</sub></b>	<b>42,2%</b>	<b>0,466</b>
	<b>Cesárea indicada de</b>	<b>19<sub>a</sub></b>	<b>11,4%</b>	<b>23<sub>a</sub></b>	<b>13,9%</b>	

	<b>inicio</b>					
	<b>Cesárea de parto en curso</b>	7 <sub>a</sub>	4,2%	8 <sub>a</sub>	4,8%	
<b>Motivo cesárea parto en curso</b>	<b>NPP</b>	7 <sub>a</sub>	30,4%	2 <sub>b</sub>	8,7%	0,124 <sup>b</sup>
	<b>FI</b>	3 <sub>a</sub>	13,0%	4 <sub>a</sub>	17,4%	
	<b>RPBF</b>	2 <sub>a</sub>	8,7%	5 <sub>a</sub>	21,7%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>1</sup>.

1. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
3. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

En la tabla previa se analizan variables referentes a la historia del parto en relación con la administración de heparina.

Respecto a la necesidad de maduración pulmonar fetal, hubo una asociación significativa entre las gestaciones en las que no fue necesaria y el tratamiento con heparina. Esta variable no fue aplicada a las gestantes cuyo embarazo había finalizado por aborto o parto inmaduro (58 gestantes en el grupo de no tratadas y 4 gestantes en el grupo de tratadas).

Sobre el comienzo del parto también hubo diferencias significativas entre ambos grupos para las variables analizadas: las conducciones fueron más frecuentes en el grupo de las tratadas, también fue mayor de forma significativa la frecuencia de cesárea electiva en este grupo. La frecuencia de abortos/

partos inmaduros fue menor en el grupo de las tratadas. En cuanto a las cesáreas urgentes e inducciones no hubo diferencias entre ambos grupos.

Para la finalización de la gestación, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, no hubo diferencias por tanto entre partos vaginales, cesáreas electivas o urgentes y cesáreas de parto en curso.

### Análisis de las variables perinatales y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 98 Edad gestacional-peso-percentil- Heparina

Tratamiento con heparina				
	NO		SI	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
<b>EG nacimiento ( días)</b>	<b>250<sub>a</sub></b>	<b>36</b>	<b>290<sub>a</sub></b>	<b>218</b>
<b>Peso RN (gr)</b>	<b>2392,22<sub>a</sub></b>	<b>979,44</b>	<b>3055,41<sub>b</sub></b>	<b>659,22</b>
<b>Percentil</b>	<b>33,71<sub>a</sub></b>	<b>30,80</b>	<b>48,33<sub>b</sub></b>	<b>33,65</b>

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales

Se encontró una diferencia significativa en cuanto al peso al nacimiento, la media fue mayor en el grupo que recibió tratamiento con heparina, al igual

que el percentil (según sexo, edad gestacional y peso). En cuanto a la edad gestacional al nacimiento, la media fue mayor en el grupo que recibió heparina, aunque no alcanzó nivel de significación (36 semanas en las no tratadas 41+4semanas en las tratadas).

Tabla 99 Sexo del recién nacido- Test de Apgar- Heparina

Tratamiento con heparina						p	
		NO		SI			
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla		
<b>Sexo RN</b>	<b>Mujer</b>	36 <sub>a</sub>	21,7%	47 <sub>a</sub>	28,3%	0,266	
	<b>Hombre</b>	29 <sub>a</sub>	17,5%	54 <sub>a</sub>	32,5%		
<b>Apgar 1'</b>	<b>0</b>	18 <sub>a</sub>	10,8%	0 <sup>2</sup>	0,0%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>	
	<b>1</b>	1 <sub>a</sub>	0,6%	0 <sup>2</sup>	0,0%		
	<b>2</b>	1 <sub>a</sub>	0,6%	0 <sup>2</sup>	0,0%		
	<b>4</b>	2 <sub>a</sub>	1,2%	1 <sub>a</sub>	0,6%		
	<b>6</b>	1 <sub>a</sub>	0,6%	0 <sup>2</sup>	0,0%		
	<b>7</b>	0 <sup>2</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	1,2%		
	<b>8</b>	2 <sub>a</sub>	1,2%	4 <sub>a</sub>	2,4%		
	<b>9</b>	40 <sub>a</sub>	24,1%	94 <sub>b</sub>	56,6%		
<b>Apgar 5'</b>	<b>0</b>	17 <sub>a</sub>	10,2%	0 <sup>2</sup>	0,0%		0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	<b>4</b>	2 <sub>a</sub>	1,2%	0 <sup>2</sup>	0,0%		
	<b>5</b>	1 <sub>a</sub>	0,6%	0 <sup>2</sup>	0,0%		
	<b>6</b>	1 <sub>a</sub>	0,6%	1 <sub>a</sub>	0,6%		
	<b>7</b>	0 <sup>2</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	0,6%		
	<b>8</b>	1 <sub>a</sub>	0,6%	0 <sup>2</sup>	0,0%		
	<b>9</b>	0 <sup>2</sup>	0,0%	4 <sub>a</sub>	2,4%		
	<b>10</b>	43 <sub>a</sub>	25,9%	95 <sub>b</sub>	57,2%		
<b>Apgar 10'</b>	<b>6</b>	1 <sup>2,3</sup>	50,0%	0 <sup>2,3</sup>	0,0%	0,157 <sup>b,c</sup>	
	<b>8</b>	0 <sup>2,3</sup>	0,0%	1 <sup>2,3</sup>	50,0%		

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>1</sup>.

1. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
3. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

No se encontraron diferencias significativas en el sexo del recién nacido entre ambos grupos. Si hubo diferencias significativas para la puntuación del test de Apgar al minuto y los 5 minutos, el valor “9”, fue más frecuente en el grupo de las tratadas al minuto y el valor “10” fue también más frecuente en el grupo de las tratadas a los 5 minutos. Decir respecto a este resultado, que en el grupo de gestantes no tratadas se dio el valor 0 al minuto en 18 casos, mientras que en el grupo de las tratadas este valor no apareció.

## Análisis de las comorbilidades maternas y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 100 Comorbilidades maternas- Heparina

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
<b>HTA crónica</b>	<b>No</b>	122 <sub>a</sub>	53,3%	102 <sub>a</sub>	44,5%	0,521 <sup>a</sup>
	<b>Si</b>	2 <sub>a</sub>	0,9%	3 <sub>a</sub>	1,3%	
<b>HTA gestacional</b>	<b>No</b>	63 <sub>a</sub>	27,5%	99 <sub>b</sub>	43,2%	0,0001*
	<b>Si</b>	7 <sub>a</sub>	3,1%	3 <sub>a</sub>	1,3%	
	<b>No aplicable</b>	54 <sub>a</sub>	23,6%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
<b>DM 1</b>	<b>No</b>	123 <sub>a</sub>	53,7%	103 <sub>a</sub>	45,0%	0,466 <sup>a</sup>

	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	2 <sub>a</sub>	0,9%	
DM 2	No	124 <sup>1</sup>	54,1%	105 <sup>1</sup>	45,9%	.
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Diabetes Gestacional	No	69 <sub>a</sub>	30,1%	97 <sub>b</sub>	42,4%	0,0001 <sup>a,*</sup>
	Si	3 <sub>a</sub>	1,3%	5 <sub>a</sub>	2,2%	
	No aplicable	52 <sub>a</sub>	22,7%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
Hipotiroidismo	No	110 <sub>a</sub>	48,0%	91 <sub>a</sub>	39,7%	0,638 <sup>a</sup>
	Si	14 <sub>a</sub>	6,1%	14 <sub>a</sub>	6,1%	
Cromosomopatía materna	No	124 <sup>1</sup>	54,1%	105 <sup>1</sup>	45,9%	.
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Cromosomopatía paterna	No	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	.
	Si	2 <sup>1</sup>	100,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	
Tipo de cromosomopatía	Traslocación balanceada xy t(4;6)	2 <sup>1</sup>	100,0%	0 <sup>1,2</sup>	0,0%	.
SOP	No	124 <sup>1</sup>	54,1%	103 <sub>a</sub>	45,0%	0,123 <sup>a,c</sup>
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	0,9%	
Obesidad	No	121 <sub>a</sub>	52,8%	97 <sub>a</sub>	42,4%	0,067 <sup>a</sup>
	Si	3 <sub>a</sub>	1,3%	8 <sub>a</sub>	3,5%	
ITU	No	124 <sup>1</sup>	54,1%	104 <sub>a</sub>	45,4%	0,267 <sup>a,c</sup>
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
LES	No	124 <sup>1</sup>	54,1%	105 <sup>1</sup>	45,9%	.
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Enfermedad renal crónica	No	124 <sup>1</sup>	54,4%	104 <sup>1</sup>	45,6%	.
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Otras	Enfermedad de Von Willebrand I	1 <sub>a</sub>	9,1%	1 <sub>a</sub>	9,1%	0,307 <sup>a,c</sup>
	Colitis ulcerosa	2 <sub>a</sub>	18,2%	4 <sub>a</sub>	36,4%	
	Hipertiroidismo	1 <sub>a</sub>	9,1%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	Migraña	2 <sub>a</sub>	18,2%	0 <sup>1</sup>	0,0%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>3</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

a. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Respecto a las comorbilidades maternas estudiadas, sólo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la hipertensión y diabetes gestacionales, la ausencia de esta comorbilidad fue mayor en las tratadas.

## Análisis de las adicciones durante la gestación y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 101 Consumo de tabaco- Heparina

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
Tabaco	No	102 <sub>a</sub>	46,6%	98 <sub>a</sub>	44,7%	0,311 <sup>a</sup>
	Si	12 <sub>a</sub>	5,5%	7 <sub>a</sub>	3,2%	
nº cig/ día	2	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	7,7%	0,607 <sup>a,b</sup>
	3	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	7,7%	
	5	2 <sub>a</sub>	15,4%	1 <sub>a</sub>	7,7%	
	7	1 <sub>a</sub>	7,7%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	10	1 <sub>a</sub>	7,7%	2 <sub>a</sub>	15,4%	
	15	2 <sub>a</sub>	15,4%	2 <sub>a</sub>	15,4%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>2</sup>.

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

a. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

b. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Como se expuso en el análisis descriptivo, no se registró consumo de cocaína, alcohol u otras adicciones en ninguna gestante. En cuanto al tabaco, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos en cuanto al consumo o no de tabaco y, dentro de las consumidoras, tampoco hay diferencias en la cantidad diaria consumida.

### Análisis de las alteraciones uterinas / traumatismo abdominal y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 102 Alteraciones uterinas- Heparina

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
Alteraciones uterinas	No	107 <sub>a</sub>	46,7%	75 <sub>b</sub>	32,8%	0,006 <sup>*,b,c</sup>
	Si	17 <sub>a</sub>	7,4%	30 <sub>b</sub>	13,1%	
	No parto	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Tipo alteración uterina	Septo uterino completo	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	0,750 <sup>b,c</sup>
	Septo uterino parcial	1 <sub>a</sub>	2,1%	2 <sub>a</sub>	4,3%	
	Miomas/pólipos	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	2,1%	
	Cirugía uterina	16 <sub>a</sub>	34,0%	26 <sub>a</sub>	55,3%	
	Sinequias uterinas	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	Incompetencia cervical	0 <sup>1</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	2,1%	
	Otras	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
Cirugía uterina	Miomectomía	1 <sub>a</sub>	2,3%	0 <sup>1</sup>	0,0%	0,193 <sup>b,c</sup>
	Cesárea previa	11 <sub>a</sub>	25,0%	23 <sub>a</sub>	52,3%	
	Exéresis septo uterino	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	4,5%	

	<b>Otras</b>	<b>4<sub>a</sub></b>	<b>9,1%</b>	<b>2<sub>a</sub></b>	<b>4,5%</b>	
	<b>Cerclaje</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>2,3%</b>	
<b>Traumatismo abdominal</b>	<b>No</b>	<b>64<sub>a</sub></b>	<b>28,2%</b>	<b>102<sub>b</sub></b>	<b>44,9%</b>	<b>0,0001<sup>*,b</sup></b>
	<b>Si</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	
	<b>No aplicable</b>	<b>58<sub>a</sub></b>	<b>25,6%</b>	<b>3<sub>b</sub></b>	<b>1,3%</b>	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>2</sup>.

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratadas y no tratadas con heparina, hubo más alteraciones uterinas, cuando éstas eran analizadas en conjunto, en el grupo de tratadas.

## Análisis de las alteraciones de la placenta y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 103 Alteraciones placenta- Heparina

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
<b>Placenta previa</b>	<b>No</b>	<b>64<sub>a</sub></b>	<b>28,3%</b>	<b>101<sub>b</sub></b>	<b>44,7%</b>	<b>0,0001<sup>*,b,c</sup></b>
	<b>Si</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>0,4%</b>	<b>1<sub>a</sub></b>	<b>0,4%</b>	
	<b>No aplicable</b>	<b>57<sub>a</sub></b>	<b>25,2%</b>	<b>2<sub>b</sub></b>	<b>0,9%</b>	
<b>Restricción de flujo</b>	<b>No</b>	<b>52<sub>a</sub></b>	<b>22,9%</b>	<b>94<sub>b</sub></b>	<b>41,4%</b>	<b>0,0001*</b>
	<b>Si</b>	<b>12<sub>a</sub></b>	<b>5,3%</b>	<b>7<sub>a</sub></b>	<b>3,1%</b>	

	<b>No aplicable</b>	<b>58<sub>a</sub></b>	<b>25,6%</b>	<b>4<sub>b</sub></b>	<b>1,8%</b>	
<p>Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en <math>p &lt; ,05</math> en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales<sup>1</sup>.</p> <p>1. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.</p>						
<p>“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.</p> <p>*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.</p> <p>b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.</p> <p>c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.</p>						

El en grupo de las tratadas fue significativamente mayor la proporción de pacientes que no presentaron restricción de flujo.

## Análisis líquido amniótico y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 104 Alteraciones Líquido amniótico- Heparina

		Tratamiento con Heparina				P
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
<b>Polihidramnios</b>	<b>No</b>	<b>68<sub>a</sub></b>	<b>30,1%</b>	<b>102<sub>b</sub></b>	<b>45,1%</b>	<b>0,0001<sup>*,b</sup></b>
	<b>Si</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	
	<b>No aplicable</b>	<b>54<sub>a</sub></b>	<b>23,9%</b>	<b>2<sub>b</sub></b>	<b>0,9%</b>	
<b>Oligoamnios</b>	<b>No</b>	<b>55<sub>a</sub></b>	<b>24,3%</b>	<b>92<sub>b</sub></b>	<b>40,7%</b>	<b>0,0001*</b>
	<b>Si</b>	<b>13<sub>a</sub></b>	<b>5,8%</b>	<b>10<sub>a</sub></b>	<b>4,4%</b>	
	<b>No aplicable</b>	<b>54<sub>a</sub></b>	<b>23,9%</b>	<b>2<sub>b</sub></b>	<b>0,9%</b>	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>2</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Tras analizar las alteraciones del líquido amniótico en relación al tratamiento con heparina, se han encontrado diferencias significativas: la ausencia de Oligoamnios en la gestación fue mayor en las pacientes tratadas que en las no tratadas.

### Análisis de las alteraciones de cordón y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 105 Alteraciones cordón umbilical- Heparina

		Tratamiento con Heparina				P
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
Cordón corto	No	63 <sub>a</sub>	28,0%	100 <sub>b</sub>	44,4%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
	No aplicable	57 <sub>a</sub>	25,3%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
Cordón largo	No	63 <sub>a</sub>	28,0%	101 <sub>b</sub>	44,9%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	No aplicable	57 <sub>a</sub>	25,3%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
Nudo cordón	No	64 <sub>a</sub>	28,4%	99 <sub>b</sub>	44,0%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	0,9%	

	No aplicable	57 <sub>a</sub>	25,3%	3 <sub>b</sub>	1,3%	
Ausencia arteria	No	66 <sub>a</sub>	29,3%	102 <sub>b</sub>	45,3%	0,0001 <sup>*,b</sup>
	Si	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	
	No aplicable	55 <sub>a</sub>	24,4%	2 <sub>b</sub>	0,9%	
Circular	No	57 <sub>a</sub>	25,3%	93 <sub>b</sub>	41,3%	0,0001 <sup>*</sup>
	Si	7 <sub>a</sub>	3,1%	9 <sub>a</sub>	4,0%	
	No aplicable	57 <sub>a</sub>	25,3%	2 <sub>b</sub>	0,9%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>2</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
2. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

## Análisis de las complicaciones en la gestación y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 106 Complicaciones gestación- Heparina

		Tratamiento con heparina				P
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
APP	No	49 <sub>a</sub>	26,2%	71 <sub>b</sub>	38,0%	0,0001 <sup>*,b</sup>
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%	5 <sub>a</sub>	2,7%	
	No aplicable	59 <sub>a</sub>	31,6%	3 <sub>b</sub>	1,6%	
RPM	No	73 <sub>a</sub>	32,0%	102 <sub>b</sub>	44,7%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%	1 <sub>a</sub>	0,4%	
	No aplicable	50 <sub>a</sub>	21,9%	2 <sub>b</sub>	0,9%	
Corioamnionitis	No	73 <sub>a</sub>	32,0%	103 <sub>b</sub>	45,2%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>

	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
	No aplicable	49 <sub>a</sub>	21,5%	2 <sub>b</sub>	0,9%	
Anomalía cromosómica fetal	No	82 <sub>a</sub>	43,9%	102 <sub>a</sub>	54,5%	0,534 <sup>b,c</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,5%	1 <sub>a</sub>	0,5%	
	No aplicable	1 <sub>a</sub>	0,5%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
Tipo anomalía	Trisomía 21	1 <sup>2,5</sup>	50,0%	0 <sup>2,5</sup>	0,0%	0,157 <sup>b,c</sup>
	Trisomía 18	0 <sup>2,5</sup>	0,0%	1 <sup>2,5</sup>	50,0%	
Infecciones congénitas	No	114 <sub>a</sub>	50,4%	105 <sup>5</sup>	46,5%	0,012 <sup>*,b</sup>
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
	No aplicable	7 <sub>a</sub>	3,1%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
Gestación molar	No	121 <sub>a</sub>	53,3%	105 <sup>5</sup>	46,3%	0,352 <sup>b,c</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
	No aplicable	0 <sup>5</sup>	0,0%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
Isoinmunización Rh	No	73 <sub>a</sub>	32,3%	103 <sub>b</sub>	45,6%	0,0001 <sup>*,b</sup>
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
	No aplicable	48 <sub>a</sub>	21,2%	2 <sub>b</sub>	0,9%	
Hidrops no inmune	No	76 <sub>a</sub>	33,6%	103 <sub>b</sub>	45,6%	0,0001 <sup>*,b,c</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%	0 <sup>5</sup>	0,0%	
	No aplicable	44 <sub>a</sub>	19,5%	2 <sub>b</sub>	0,9%	
Otros	TGV	1 <sup>2,5</sup>	100,0%	0 <sup>2,5</sup>	0,0%	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>3</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en comparaciones porque no hay otras categorías válidas para comparar
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
4. No se realizan comparaciones por pares para algunas subtablas debido a problemas numéricos.
5. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

La proporción de gestantes que no presentaron episodios de APP, RPM ni Corioamnionitis fue mayor en el grupo de gestantes tratadas.

## Antecedentes familiares y su relación con la administración o no de heparina

Tabla 107 *Antecedentes familiares- Heparina*

		Tratamiento con Heparina				p
		No		Si		
		Recuento	% del N de la tabla	Recuento	% del N de la tabla	
<b>AF Trombofilia</b>	<b>No</b>	<b>104<sub>a</sub></b>	<b>45,4%</b>	<b>76<sub>b</sub></b>	<b>33,2%</b>	<b>0,035<sup>*</sup></b>
	<b>Si</b>	<b>20<sub>a</sub></b>	<b>8,7%</b>	<b>29<sub>b</sub></b>	<b>12,7%</b>	
<b>Familiar</b>	<b>Padre</b>	<b>10<sub>a</sub></b>	<b>20,4%</b>	<b>13<sub>a</sub></b>	<b>26,5%</b>	<b>0,721<sup>b</sup></b>
	<b>Madre</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	<b>0<sup>1</sup></b>	<b>0,0%</b>	
	<b>Hermano/a</b>	<b>10<sub>a</sub></b>	<b>20,4%</b>	<b>16<sub>a</sub></b>	<b>32,7%</b>	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>2</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

2. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

Se encontraron diferencias significativas en ambos grupos para los antecedentes familiares de trombofilia, en las gestantes tratadas fue más frecuente tener familiares de primer grado con diagnóstico de trombofilia.

## Fármacos utilizados durante el embarazo y su relación con la administración o no de heparina (anexo 1)

La administración de fármacos fue mayor de forma significativa en el grupo de las gestantes que recibieron heparina durante la gestación. Respecto

a cada fármaco, en los únicos que se encontraron diferencias fue en el tratamiento con hierro oral, que fue más frecuente en el grupo de gestantes que recibía heparina, aunque la muestra fue pequeña; y en el tratamiento con aspirina, también fue más frecuente el consumo de ésta en el grupo que recibía heparina. Sobre la aspirina, señalar que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al momento de comenzar el tratamiento, pero si las hubo en la finalización: en el grupo que no tomaba heparina la media de finalización del tratamiento fueron  $24\pm 13$  semanas, mientras que en el grupo que recibía heparina fue de  $34\pm 7$  semanas.

## **RESULTADOS: ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Tras realizar el análisis multivariante, en la ecuación no se incluyen las variables identificadas en nuestro estudio como factor de riesgo en presencia o ausencia de la variable administración de heparina (si/no). Es por esto que no podemos descartar que algunas de esas variables puedan ser factores de confusión en la interpretación del efecto atribuible en nuestro estudio a la heparina, en relación de una disminución de EOA.

## DISCUSIÓN

### Sobre el motivo del estudio de trombofilias

A pesar de ser una práctica extendida, encontramos que la mayoría de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia son restrictivas a la hora de indicar un estudio de trombofilia. Las recomendaciones para la población general están claras, historia personal de tromboembolismo venoso que no se asoció con un factor de riesgo (por ejemplo, fracturas, cirugía e inmovilización prolongada) y tener un familiar de primer grado con antecedente de trombofilia de alto riesgo (Lockwook et al., 2013), sin embargo, la mayoría no recomienda el estudio en mujeres por sus antecedentes de eventos obstétricos adversos (Lockwook et al., 2013),( Bates et al., 2012), (Regan et al., 2011), (Chan et al., 2014).

En este trabajo, tras analizar los motivos por el que se realizaron los estudios de trombofilia encontramos que la indicación más frecuente de estudio son los EOA, y que aun dividiendo éstos según cada subtipo concreto que se registró en la solicitud de estudio, el motivo más frecuente de solicitud en las 88 mujeres cuyos embarazos han sido estudiados eran los abortos recurrentes del primer trimestre (2 o más abortos). Tras dividir los EOA, el segundo motivo de solicitud más frecuente fueron los antecedentes familiares, el tercero los antecedentes de MA y en cuarto lugar estarían los antecedentes personales de ETEV. No hay que perder de vista que la población de estudio son embarazadas diagnosticadas de trombofilia hereditaria, y que en el 49.8% de las gestaciones analizadas había antecedentes de EOA, pero esto pone de manifiesto que es difícil ajustarse en la práctica clínica a las recomendaciones

de las guías internacionales. Aunque en su justificación para no recomendar el estudio en mujeres por sus antecedentes obstétricos argumenten que no está claro si la terapia anticoagulante reduce la recurrencia de EOA, muchos de los estudios expuestos como se ha visto previamente si encuentran asociación y encuentran un seguimiento mejor en las gestantes tratadas respecto a las no tratadas.

### **Sobre los resultados obtenidos: EOA**

En el presente trabajo se partía de la siguiente hipótesis: la utilización de HBPM durante el embarazo en gestantes diagnosticadas de trombofilia hereditaria (Factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S e hiperhomocisteinemia hereditaria) previene la aparición de eventos obstétricos adversos (EOA): aborto precoz y tardío, muerte fetal anteparto, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. El objetivo principal marcado era identificar si la utilización de heparina de bajo peso molecular en estas gestantes disminuía la aparición de los eventos obstétricos adversos citados. Finalmente fueron incluidas en el estudio 229 gestaciones (procedentes de 88 mujeres con diagnóstico de trombofilia hereditaria). De todas las gestantes tratadas (n=105, 47.60%), la mayoría (n=103, 98.1% de las tratadas) recibieron dosis profilácticas de heparina y sólo 2 gestantes (1.9%) recibieron dosis terapéuticas. En las tratadas también se utilizó en la mayoría de los casos Tinzaparina a dosis profilácticas de 4500UI cada 24 horas (n=88, 83.7% de las tratadas), que era la heparina de bajo peso molecular utilizada de forma preferente en el departamento de hematología debido a que era la única

heparina de bajo peso molecular que en su ficha técnica incluía que podía ser utilizada en todos los trimestres del embarazo. Aun así para los análisis se ha identificado un grupo de tratadas frente a no tratadas, sin especificar el tipo de heparina que se utilizó.

Tras realizar un análisis bivariante respecto a la administración o no de tratamiento con heparina se encontró una asociación significativa entre la administración del tratamiento y la menor frecuencia de presentación de EOA: el grupo de gestaciones que recibió el tratamiento tuvo una frecuencia de EOA del 7% mientras que el grupo que no recibió el tratamiento presentó una frecuencia del 42.4% ( $p < 0,0001$ ). Tras analizar cada EOA por separado en relación al tratamiento con heparina, se encontró también asociación significativa para las pérdidas gestacionales y preeclampsia, aunque cuando estas dos últimas categorías se desglosaban por subtipos no se encontró asociación (reducción del tamaño muestral). La frecuencia de DPP y RCIU también fue menor en el grupo de las tratadas, pero la diferencia no alcanzó un nivel de significación. Este resultado es comparable al obtenido en otros estudios similares:

Kupfermanc et al. (2001), realizaron un estudio similar, aunque en su caso además de heparina (enoxaparina 40 mg al día) se administró aspirina (80mg al día). En este estudio la incidencia del resultado adverso total también fue significativamente menor en el grupo de estudio ( $P < 0,0001$ ). Su estudio partía de una cohorte de 32 gestantes con trombofilia hereditaria (también incluyeron gestantes con anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico) y malos antecedentes obstétricos (preeclampsia severa, desprendimiento prematuro de placenta, RCIU < percentil 5 o muerte fetal intrauterina después

de 20 semanas de gestación) que fue seguida en sus siguientes gestaciones. Se compararon un total de 38 gestaciones con tratamiento con otras 40 (mujeres con los antecedentes obstétricos citados y trombofilia) que no lo recibieron. En este estudio no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la tasa de complicaciones obstétricas en las gestaciones previas, en este sentido este estudio si difiere del nuestro, ya que en nuestro caso si hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los antecedentes de EOA, que fueron más frecuentes en el grupo de las tratadas.

En el estudio realizado por Paidas et al. (2004b) también se obtuvo un resultado similar al nuestro, partía de una población de 41 pacientes con mutación del FVL o mutación G201210A del gen de la protrombina y antecedente de al menos un evento obstétrico adverso en gestaciones previas, y compararon sus embarazos posteriores tratados con sus gestaciones previas no tratadas. En su caso las heparinas utilizadas fueron la enoxaparina, dalteparina y heparina no fraccionada en dosis profilácticas. Se aplicó el tratamiento en 41 gestaciones, y encontraron que los embarazos en los que se administró heparina tuvieron una reducción de casi el 80% en el riesgo de resultados adversos del embarazo en comparación con embarazos no tratados (OR 0,21; IC del 95%: 0,11- 0,39, P <0,05), resultado que se mantuvo al excluir las pérdidas del primer trimestre.

Kupfermanc et al. (2011) realizaron un estudio de cohorte prospectivo para evaluar el efecto de la heparina de bajo peso molecular en la incidencia de resultados adversos del embarazo en mujeres con trombofilia hereditaria y antecedentes de EOA. Se incluyeron 116 mujeres, de ellas, 87 mujeres fueron tratadas con enoxaparina a dosis intermedias a partir de las semanas 5-15 de

gestación y 29 mujeres no tratadas. La incidencia total de resultado adverso (preeclampsia severa, restricción del crecimiento fetal  $\leq$  percentil 5, desprendimiento de placenta y muerte fetal  $>$  20 semanas de gestación) fue del 7% en el grupo tratado en comparación con el 55% en el grupo no tratado,  $p = 0,0001$ . En este caso no hubo diferencias en los EOA en gestaciones previas entre ambos grupos.

Un ensayo que también obtuvo buenos resultados asociados al tratamiento con heparina fue el de Grandone et al. (2002), que trataron con heparina a 22 mujeres diagnosticadas de trombofilia hereditaria en sus embarazos tras el diagnóstico del estado de portadora. De nuevo, uno de los criterios de inclusión del estudio era un EOA en una gestación previa. En total se trataron 31 embarazos con HBPM (enoxaparina 40mg al día) o HNF (5000 UI cada 12 horas). Entre los embarazos tratados ( $n = 31$ ), dos mujeres (6,5%) tuvieron un aborto temprano y el resto recién nacidos vivos. 28 de los 31 embarazos tratados (90,3%) tuvieron un buen resultado clínico, mientras que sólo 4 (6,9%) de los 58 embarazos previos registrados en las mismas mujeres tuvieron un buen resultado ( $p < 0,001$ ). Sólo una de las gestantes tratadas tuvo un RCIU severo.

Sin embargo, nuestros resultados, no coinciden con los del estudio de Ogueh et al. (2001). Este estudio tenía como objetivo estudiar el posible efecto beneficioso de la heparina en el embarazo en una cohorte de gestantes con trombofilia hereditaria. Los resultados estudiados fueron abortos recurrentes (2 o más pérdidas consecutivas antes de la semana 20 de gestación), mortalidad perinatal (anteparto o en la primera semana de vida), RCIU, Oligoamnios, preeclampsia y eclampsia, DPP, parto prematuro y rotura prematura de

membranas pretérmino. De 24 mujeres portadoras de trombofilia, compararon 39 embarazos: 17 gestaciones tratadas con heparina no fraccionada (HNF 5000 UI/12 horas) desde el inicio de la gestación que se compararon con 22 gestaciones no tratadas. Encontraron que el grupo que había recibido el tratamiento con heparina tuvo una frecuencia similar de complicaciones obstétricas que las que no la recibieron, aunque esta no fue significativa (35% vs 36%, OR 0,955, IC del 95%= 0,255-3,577).

Tampoco se encontró este beneficio en el estudio TIPPS de Rodger et al. (2014b), en el que compararon dalteparina (5000 UI una vez al día hasta la semana 20 y dos veces al día desde la semana 20 hasta al menos la semana 37 de gestación) y placebo en mujeres con trombofilia hereditaria o adquirida con antecedentes de PE, DPP, RCIU, pérdida del embarazo y TEV. Recibieron la profilaxis con heparina 143 gestantes frente a 141. Encontraron que el uso de Dalteparina no redujo la incidencia del resultado primario compuesto: PE, RCIU (< percentil 10), pérdida gestacional y TEV en el análisis de intención de tratar (dalteparina 25/146 [17,1%; IC del 95% 11,4-24,2%] versus no dalteparina 27/143 [18,9%, IC 95% 12,8-26,3%], diferencia de riesgo -1,8% [95% CI -10,6% a 7,1%]).

Sobre los 2 metaanálisis publicados por Rodger et al. (2014c) (2016), se han encontrado los siguientes resultados: en el primero de ellos sugirieron el posible efecto beneficioso de la HBPM en las pacientes con complicaciones severas en la gestación (PE temprana, DPP severo, RCIU con percentil  $\leq 5$  o pérdida del embarazo > 20 semanas), mientras que en el más reciente concluyeron que la heparina no parece reducir el riesgo de recurrencia de las complicaciones mediadas por la placenta en mujeres de riesgo. La frecuencia

de mujeres diagnosticadas de trombofilia hereditaria o adquirida en ambos metaanálisis fue de 39% y 42 % respectivamente.

### **Pérdidas gestacionales**

En este estudio la heparina demostró un efecto beneficioso en el análisis bivariante, en sentido que disminuyó la frecuencia de aparición de EOA en gestantes tratadas frente a no tratadas, efecto que se mantuvo para las pérdidas gestacionales estudiadas de forma independiente, en el que se obtuvo una disminución significativa en la frecuencia de aparición de éstas en el grupo de las gestaciones que recibieron heparina de bajo peso molecular (1.8% en el grupo de las tratadas frente a 31.7% en el grupo de las no tratadas,  $p < 0,0001$ ). El estudio de Ogueh et al. (2001) ya concluyó que era probable que la terapia con heparina fuese útil para disminuir los abortos espontáneos (hasta la semana 20), aunque en nuestro caso al individualizar cada pérdida gestacional (aborto precoz, aborto tardío y muerte fetal anteparto) no se encontraron diferencias significativas (pequeño tamaño muestral). En un estudio prospectivo comentado previamente realizado por Kupferminc et al. (2011) encontraron también que la incidencia de muerte fetal ( $> 20$  semanas) era menor de forma significativa en su grupo de gestantes tratadas con heparina.

El estudio de Brenner et al. (2000) evaluó el uso de heparina en mujeres con pérdidas fetales recurrentes ( $\geq 3$  pérdidas en el primer trimestre,  $\geq 2$  pérdidas en el segundo trimestre y/o 1 pérdida en el tercer trimestre) y trombofilia hereditaria y/o adquirida. Administraron en sus siguientes gestaciones 40 mg de enoxaparina al día para pacientes con trombofilia única y 80mg en pacientes con defectos combinados. Esto difiere del estudio realizado en esta tesis, en el que no se administró una mayor dosis de heparina en las

pacientes con defectos trombofílicos combinados (6.2% de las gestaciones que recibieron tratamiento y 5.7% de las gestantes que tuvieron un EOA). En el estudio citado, se administró el tratamiento en 61 gestaciones y compararon los resultados con los resultados de sus gestaciones previas no tratadas: informaron que las gestaciones tratadas con enoxaparina finalizaron con una mayor tasa de recién nacidos vivos (75% frente a 20%,  $p < 0,00001$ ). Los autores concluyeron según sus resultados que la heparina era eficaz en la prevención de las pérdidas de embarazo en estas mujeres.

El estudio de Kupfermanc et al. (2001) no encontró esta diferencia para las muertes fetales, sin embargo, en nuestro estudio no hubo ningún caso de muerte fetal en el grupo de tratadas con heparina, mientras que en el grupo de las no tratadas hubo 14 casos (18.4%), aunque esta diferencia no alcanzó nivel de significación.

Según los resultados de un metaanálisis reciente (Skeith et al., 2016) que comparó el tratamiento con HBPM vs no ninguna heparina en mujeres con trombofilia hereditaria y pérdida del embarazo  $\geq 10$  semanas o pérdida recurrente precoz ( $> 2$  pérdidas  $< 10$  semanas), no hubo diferencias significativas en las tasas de nacimientos vivos con el uso de HBPM en comparación con no usarla en las mujeres con pérdida recurrente (RR 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,55-1,19;  $P = 0,28$ ), lo que sugirió que no había beneficio de HBPM en la prevención de la pérdida recurrente del embarazo en estas gestantes. Cuando se analizaron las pacientes con pérdida tardía, la diferencia en la tasa de recién nacidos no fue significativa cuando se incluían sólo los ensayos multicéntricos: 90.8% en las tratadas con HBPM frente a 81.9% sin tratamiento; cuando se incluían los ensayos de un solo

centro si se encontraron diferencias (84,2% con tratamiento frente a 59% sin tratamiento), aunque ésta tampoco fue significativa.

Es difícil comparar el resultado obtenido en esta tesis con el de otros estudios que han evaluado el tratamiento con heparina en gestantes con pérdidas gestacionales, ya que muchos de estos estudios comparan el uso de heparina profiláctica frente a dosis bajas de aspirina (80-100mg) para prevenir la recurrencia de las pérdidas gestacionales (Gris et al., 2004), (Laskin et al., 2009), (Kaandrop et al., 2010), (Visser et al., 2011), (Clark et al., 2010) (Areaia et al., 2016), además, la definición de pérdida gestacional es muy heterogénea y en muchos de los estudios uno de los criterios de inclusión para contar con las pérdidas gestacionales es que éstas sean recurrentes (2 o más abortos y en algunos casos 3 o más, si son abortos tempranos).

### **Desprendimiento de placenta**

En nuestro estudio, la frecuencia de DPP fue menor en el grupo de las tratadas, pero no se alcanzó un nivel de significación estadística (0.4% frente a 3.1%,  $p= 0,056$ ). El estudio de Kupferminc et al. (2001) si obtuvo diferencias significativas, en su grupo de tratamiento obtuvo una frecuencia de DPP menor. En un estudio de cohortes prospectivo realizado posteriormente (Kupferminc et al., 2011) la incidencia de desprendimiento placentario fue del 0% en el grupo tratado con heparina comparado con el 7% en el grupo no tratado,  $p = 0,06$ .

### **Retraso del crecimiento intrauterino**

En nuestro estudio, la frecuencia de RCIU fue menor en el grupo de las tratadas, pero no se alcanzó un nivel de significación estadística (4.8% frente a 6,2%,  $p= 0,847$ ). Un resultado similar se obtuvo en el estudio de Kupferminc et

al. (2001). Sin embargo, en el estudio prospectivo realizado por Kupfermenc et al. (2011) se obtuvieron diferencias significativas entre tratadas y no tratadas con heparina: 2,3% en el grupo de tratadas en comparación con el 21% en el grupo no tratado,  $p = 0,03$ .

### **Preeclampsia**

Según los resultados obtenidos en esta tesis, la frecuencia de preeclampsia fue menor de forma significativa en las gestaciones que recibieron tratamiento con heparina (0.4% frente a 4.4%,  $p = 0,013$ ). Sin embargo, aunque tras individualizar los dos tipos de preeclampsia (leve o grave) la frecuencia de ambas fue menor en el grupo de las tratadas, no se alcanzó nivel de significación (probablemente debido al pequeño tamaño muestral). Este resultado contrasta con el obtenido en el estudio de Kupfermenc et al. (2001), en el que la incidencia de preeclampsia severa fue menor de forma significativa en el grupo de las tratadas; al igual que en un estudio posterior (Kupfermenc et al., 2011): la incidencia de preeclampsia grave fue del 4,6% en el grupo de las tratadas frente al 21% en el grupo no tratado,  $p = 0,007$ .

### **Complicaciones maternas**

En este estudio se encontró que la ausencia de complicaciones maternas (trombopenia, hemorragia anteparto y hemorragia postparto) fue más frecuente de forma significativa en el grupo de las gestaciones que recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular (la ausencia de complicaciones tuvo una frecuencia de 41.5%, 95/229 gestaciones, en el grupo

de las tratadas frente a 22.7%, 52/229 gestaciones, en el grupo de las no tratadas,  $p < 0,0001$ ). Tras individualizar cada complicación, se objetiva que la ausencia de trombopenia también fue más frecuente de forma significativa en el grupo de las tratadas (42.8%, 98/229, en las gestaciones que recibieron heparina frente a 25.8%, 59/229), al igual que la ausencia de hemorragia anteparto (44.1%, 101/229, frente a 27.9%, 64/229) y de hemorragia postparto (43.2%, 99/229, frente a 26.6%, 61/229). En cuanto a la presencia de complicaciones, como se ha expuesto sólo se han incluido la trombopenia, hemorragia anteparto y hemorragia postparto. Las gestantes con tratamiento con heparina que presentaron trombopenia fueron 7, pero ningún caso fue de trombopenia inducida por heparina, y no hubo diferencias con el grupo de no tratadas. Esto coincide con los resultados obtenidos en el estudio de Paidas et al. (2004b), en el que no apareció ningún caso de trombopenia inducida por heparina en su cohorte de embarazos tratados ( $n=41$ ). En su caso utilizaron enoxaparina, dalteparina y HNF a dosis profilácticas; recordar que en nuestro estudio, de las pacientes que recibieron tratamiento con heparina ( $n=105$ ), la mayoría recibió tinzaparina ( $n=88$ , 83.7% de las tratadas). En el estudio de Grandone et al. (2002), donde fueron tratadas con heparina 31 gestaciones, tampoco se dio ningún caso de trombopenia, aunque en su caso utilizaron dosis profilácticas de enoxaparina (40mg al día) y de HNF (5000UI cada 12 horas). Sobre la hemorragia anteparto en las gestaciones estudiadas en esta tesis, sólo se dio un caso en el grupo de gestantes tratadas (0.4%) y otro caso en el grupo de gestantes no tratadas (0.4%), en las hemorragias postparto tampoco se encontraron diferencias entre las pacientes que recibieron heparina y las que no (1.3%, 3 pacientes frente a 1.7%, 4 pacientes). No se presentó

ninguna complicación hemorrágica en el estudio de Grandone et al. (2002) y tampoco en el de Kupfermanc et al. (2001). En estos 2 estudios citados, también se evaluó la presencia de fracturas óseas (Paidas et al., 2004b) y de osteoporosis (Grandone et al., 2002). En ninguno de los dos estudios apareció ningún caso de estas complicaciones. Entre las pacientes incluidas para nuestro análisis no se registró ningún caso de fractura ósea, sin embargo, no se valoró la presencia de osteoporosis mediante densitometría, ya que las pacientes que recibían dosis profilácticas (n=103) abandonaron el tratamiento tras 6-8 semanas postparto o pérdida gestacional, y de las 2 pacientes que recibieron dosis terapéuticas una abandonó el tratamiento tras el puerperio y la otra paciente volvió a su tratamiento con anticoagulantes orales tras el parto. En un estudio (Brenner et al., 2005) diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de heparina (enoxaparina 40mg/ día, 40 mg 2 veces al día) en mujeres con trombofilia y pérdidas recurrentes del embarazo, tampoco se dieron casos de episodios hemorrágicos o trombocitopenia en ninguna de las 180 mujeres incluidas, independientemente de la dosis que recibieran. Gris et al. (2011) evaluaron la efectividad de la enoxaparina en mujeres con antecedentes de preeclampsia grave para prevenir esta complicación y también concluyeron que la enoxaparina era segura sin efectos secundarios evidentes, trombocitopenia ni aumento de hemorragia.

### **Características maternas**

Como se ha visto en los resultados del análisis bivalente, se encontraron diferencias significativas en la edad media materna entre tratadas y no tratadas: la media de edad fue  $32\pm 5$  años en las tratadas y  $29\pm 6$  años en las no tratadas. Esto contrasta con el estudio de Ogueh et al. (2001), en el que

no se encontraron diferencias significativas de la edad materna en el momento del tratamiento: 33.5 años en las tratadas y 32.5 años en las no tratadas ( $p=0,501$ ); tampoco se encontraron diferencias en el de Kupfermenc et al. (2011) ( $32.6\pm 5$  años en las no tratadas frente a  $32.1\pm 6$  años en las tratadas).

Sobre la paridad, en nuestro estudio sí que hubo diferencias significativas: hubo una mayor frecuencia de primigestas en el grupo que no recibió heparina (29.7% frente a 7.9%,  $p < 0,0001$ ). Sin embargo las múltiparas (para terceras y cuartas gestaciones) fueron más frecuentes de forma significativa en el grupo de las tratadas (tercigestas: 5.7% en las no tratadas frente a 12.7% en las tratadas; cuartigestas 2.2% en las no tratadas frente a 7% en las tratadas,  $p < 0,0001$ ). En el estudio de Ogueh et al. (2001) la frecuencia de primigestas también fue mayor en el grupo que no recibió tratamiento con heparina ( $p=0,005$ ). En el estudio de Kupfermenc et al. (2011) las diferencias sobre paridad entre ambos grupos no fueron significativas.

## Resultados perinatales

### Peso

En este estudio se encontró una diferencia significativa en cuanto al peso al nacimiento, la media fue mayor en el grupo que recibió tratamiento con heparina, al igual que el percentil (según sexo, edad gestacional y peso). El peso medio al nacimiento en el grupo que recibió heparina fue  $3055\pm 695$ gr y en el grupo que no recibió heparina fue  $2392 \pm 979$ gr. En el estudio de Kupfermenc et al. (2001) también se encontraron diferencias significativas en los pesos al nacimiento ( $1175\pm 590$ gr. en las no tratadas frente a  $2719\pm 526$ gr. en las tratadas,  $p < 0,001$ ), aunque ellos realizaron la profilaxis con enoxaparina 40mg

al día y dosis bajas de aspirina. En un estudio posterior realizado por Kupfermenc et al. (2011) los resultados fueron  $2253\pm 765$ gr. en el grupo que no recibió tratamiento con enoxaparina frente a  $2936\pm 575$ gr. en el grupo que se trató con heparina,  $p<0,001$ .

En el estudio de Ogueh et al. (2001) aunque hubo diferencias en las medias de peso al nacimiento, éstas no alcanzaron nivel de significación: 2882gr en las tratadas con heparina frente a 2548gr. en las no tratadas. En su caso el régimen utilizado fue HNF a dosis profilácticas (5000UI cada 12 horas).

### **Edad gestacional**

En cuanto a la edad gestacional al nacimiento, la media fue mayor en el grupo que recibió heparina, aunque no alcanzó nivel de significación (36 semanas en las no tratadas  $41\pm 4$ semanas en las tratadas). En el estudio de Ogueh et al. (2001) las diferencias tampoco fueron significativas (35.7 semanas en las no tratadas frente a 37.5 en las tratadas,  $p = 0,117$ ). Sin embargo, en el estudio de Kupfermenc et al. (2001) estas diferencias si fueron significativas ( $32.1\pm 5.0$  semanas al nacer en las no tratadas frente a  $37.6 \pm 2.3$  semanas al nacer en las tratadas,  $p<0,001$ ); al igual que en un estudio de cohorte prospectivo realizado posteriormente ( $35.1\pm 3.8$  semanas al nacimiento en las no tratadas frente a  $38.1\pm 1.6$  semanas en las tratadas,  $p< 0,001$ ) (Kupfermenc et al. 2011).

### **Sobre el análisis de las trombofilias hereditarias y la presencia o no de EOA**

Como ha sido expuesto en la introducción numerosos autores han relacionado las trombofilias hereditarias con EOA del embarazo (pérdidas

gestacionales, DPP, RCIU y PE) (Preston et al., 1996), (Kupfermanc et al.,1999), (Martinelli et al., 2000), (Nelen et al., 2000), (Alfirevic et al., 2002), (Rey et al., 2003), (Dudding y Attia, 2004), (Lissalde- Lavigne et al., 2005), (Lin & August, 2005) y (Robertson et al., 2006). En nuestro estudio, no se encontró asociación significativa entre ninguno de los tipos de trombofilia estudiados y la presencia de un evento obstétrico adverso, ni con trombofilias combinadas (mutación FVL heterocigota, mutación G20210A del gen de la protrombina heterocigota, déficit de proteína S e hiperhomocisteinemia hereditaria). Esto coincide con otros muchos estudios publicados, que tampoco han encontrado esa asociación (Lindqvist et al.,1999), (Dizon et al.,2005), (Said et al.,2010), (Silver et al.,2010) y (Rodger et al.,2014a).

## Limitaciones

- Posibilidad de que algunas de las pacientes seleccionadas presenten factores que sean responsables de los mismos EOA. Para ello se ha realizado un análisis multivariante, para identificar factores de confusión.
- Limitaciones derivadas de ser un estudio de cohorte retrospectivo, que sólo nos ha permitido acceder a los datos que han sido recogidos en las historias clínicas. Parte de estas historias, no están informatizadas, y su acceso en ocasiones ha sido difícil.
- Se trata además de un estudio realizado en un único centro hospitalario.

## Sesgos

- Posible sesgo de información, puesto que en la mayoría de las gestaciones tratadas con heparina hubo un seguimiento en consulta de alto riesgo obstétrico, mientras que esto solo ocurrió en parte de las no tratadas.
- Posible sesgo de observación, ya que ha habido conocimiento de cuáles son las gestaciones expuestas a tratamiento con heparina.
- Infravaloración de algunas variables, sobre todo las referidas a adicciones, por la información incorrecta dada por las pacientes.

## Aplicabilidad

La utilización de HBPM en embarazadas con trombofilia parece disminuir la frecuencia de EOA. Sin embargo, la anterior afirmación no ha sido contrastada mediante ensayos clínicos, por lo que su grado de recomendación no puede ser contrastado. Con el presente estudio hemos pretendido identificar la prevalencia de EOA en embarazadas con trombofilia atendidas en nuestro medio, valorando el efecto de la administración de HBPM.

Según los resultados obtenidos, se puede plantear un ensayo clínico para determinar de manera precisa el número de embarazos con trombofilia en las que se debería utilizar HBPM con la finalidad de evitar un EOA. Nuestros resultados justifican la realización de un ECA y han arrojado algo de luz sobre una actitud terapéutica, que aunque protocolizada en muchas unidades, no está suficientemente avalada desde un punto de vista científico.

## CONCLUSIONES

- Según los resultados obtenidos en nuestra población de estudio, la heparina de bajo peso molecular administrada en gestantes con trombofilia hereditaria puede prevenir la aparición de EOA.
- En nuestra población, el tratamiento anticoagulante influyó positivamente en los resultados perinatales de gestantes con trombofilia hereditaria.
- Tras los resultados obtenidos en cuanto a complicaciones maternas (trombopenia, hemorragia anteparto y hemorragia postparto), la heparina ha mostrado ser un fármaco seguro en esta población.
- Es posible que la hipercoagulabilidad, en este caso atribuida a las trombofilias hereditarias, no sea el único mecanismo por el que aparecen estas complicaciones.
- En base a esta última afirmación, sería necesario continuar estudiando los mecanismos por los que la heparina de bajo peso molecular podría prevenir la aparición de eventos obstétricos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alfirevic, Z., Roberts, D., & Martlew, V. (2002). How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome?: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 101(1), 6-14.
- Areia, A. L., Fonseca, E., Areia, M., & Moura, P. (2016). Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of gynecology and obstetrics*, 293(1), 81-86.
- Bates, S. M., Greer, I. A., Middeldorp, S., Veenstra, D. L., Prabalos, A. M., & Vandvik, P. O. (2012). VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 141(2\_suppl), e691S-e736S.
- Bertina, R. M., Koeleman, B. P., Kosterf, T., Rosendaal, F. R., Dirven, R. J., & de Ronde, H. (1994). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369 (6475), 64-67.
- Bertina, R. M., Reitsma, P. H., Rosendaal, F. R., & Vandenbroucke, J. P. (1995). Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 74(1), 449-453.
- Borgel, D., Gandrille, S., & Aiach, M. (1997). Protein S deficiency. *Thrombosis and haemostasis*, 78(1), 351-356.
- Branch, W., Holmgren, C & Goldberg, JD. (2012). Practice Bulletin no. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 120(6), 1514.

- Brass, L. F. (2003). Thrombin and platelet activation. *CHEST Journal*, 124(3\_suppl), 18S-25S.
- Bremme, K. A. (2003). Haemostatic changes in pregnancy. *Best practice & research Clinical haematology*, 16(2), 153-168.
- Bremme, K., Östlund, E., Almqvist, I., Heinonen, K., & Blomback, M. (1992). Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstetrics & Gynecology*, 80(1), 132-137.
- Brenner, B. (2004). Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis research*, 114(5), 409-414.
- Brenner, B., Hoffman, R., Blumenfeld, Z., Weiner, Z., & Younis, J. S. (2000). Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thrombosis and haemostasis*, 83(5), 693-697.
- Brenner, B., Hoffman, R., Carp, H., Dulitsky, M., & Younis, J. (2005). Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 227-229.
- Broze, G. J. (2001). Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thrombosis and haemostasis*, 86(1), 8-13.
- Carson, S. D. (1984). Tissue factor-initiated blood coagulation. *Progress in clinical pathology*, 9, 1-14.
- Castoldi, E., & Rosing, J. (2010). APC resistance: biological basis and acquired influences. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 8(3), 445-453.
- Castoldi, E., Brugge, J. M., Nicolaes, G. A., Girelli, D., Tans, G., & Rosing, J. (2004). Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. *Blood*, 103(11), 4173-4179.

- Ceelie, H., Spaargaren-van Riel, C. C., Bertina, R. M., & Vos, H. L. (2004). G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(1), 119-127.
- Chan, W. S., Rey, E., Kent, N. E., Corbett, T., David, M., Douglas, M. J., ... & Smith, R. E. (2014). Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 36(6), 527-553.
- Clark, P., Brennand, J., Conkie, J. A., McCall, F., Greer, I. A., & Walker, I. D. (1998). Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 79(6), 1166-1170.
- Clark, P., Walker, I. D., Govan, L., Wu, O., & Greer, I. A. (2008). The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO (H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *British journal of haematology*, 140(2), 236-240.
- Clark, P., Walker, I. D., Langhorne, P., Crichton, L., Thomson, A., Greaves, M., ... & Greer, I. A. (2010). SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*, 115(21), 4162-4167.
- Cohn, D. M., Roshani, S., & Middeldorp, S. (2007). Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 33(6), 573-581.
- Corral, J., González-Conejero, R., Hernández-Espinosa, D., & Vicente, V. (2007). Protein Z/Z-dependent protease inhibitor (PZ/ZPI) anticoagulant system and thrombosis. *British journal of haematology*, 137(2), 99-108.

- Cramer, T. J., & Gale, A. J. (2012). The anticoagulant function of coagulation factor V. *Thrombosis and haemostasis*, 107(1), 15.
- D'Elia, A. V., Driul, L., Giacomello, R., Colaone, R., Fabbro, D., Di Leonardo, C., ... & Damante, G. (2002). Frequency of factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. *Gynecologic and obstetric investigation*, 53(2), 84-87.
- D'Angelo, A., Vigano-D'Angelo, S., Esmon, C. T., & Comp, P. C. (1988). Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *Journal of Clinical Investigation*, 81(5), 1445.
- De Jong, P. G., Quenby, S., Bloemenkamp, K. W., Braams-Lisman, B. A., de Bruin, J. P., Coomarasamy, A., ... & Hutten, B. A. (2015). ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia-study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1), 1.
- De Moerloose, P., & Boehlen, F. (2007). Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. In *Seminars in hematology*, 44 (2), 106-113.
- De Vries, J. I. P., Van Pampus, M. G., Hague, W. M., Bezemer, P. D., & Joosten, J. H. (2012). Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(1), 64-72.
- Dizon-Townson, D., Miller, C., Sibai, B., Spong, C. Y., Thom, E., Wendel Jr, G., ... & Sorokin, Y. (2005). The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstetrics & Gynecology*, 106(3), 517-524.

- Dodd, J. M., McLeod, A., Windrim, R. C., & Kingdom, J. (2013). Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *The Cochrane Library*.
- Domagala, T. B., Adamek, L., Nizankowska, E., Sanak, M., & Szczeklik, A. (2002). Mutations C677T and A1298C of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 13(5), 423-431.
- Dudding, T. E., & Attia, J. (2004). The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*, 91(4), 700-711.
- Dudding, T., Heron, J., Thakkestian, A., Nurk, E., Golding, J., Pembrey, M., ... & Scott, R. J. (2008). Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(11), 1868-1875.
- Duffett, L., & Rodger, M. (2015). LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *British journal of haematology*, 168(5), 619-638.
- Esnaola-Rojas, M. M. (1999). Diagnóstico y tratamiento de las coagulopatías. *Rev Neurol*, 29(12), 1290-1300.
- Fábrreres F, Peñarrubia J. Estudio y tratamiento de las pérdidas gestacionales recurrentes. *Guía nº 26 Sociedad Española de fertilidad (SEF)*. Recuperado de: <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia26.pdf>
- Facco, F., You, W., & Grobman, W. (2009). Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 113(6), 1206-1216.
- Farré, A. L., & Macaya, C. (2013). Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista española de cardiología suplementos*, 13, 2-7.

- Franco, C., Walker, M., Robertson, J., Fitzgerald, B., Keating, S., & McLeod, A. (2011). Placental infarction and thrombophilia. *Obstetrics & Gynecology*, 117(4), 929-934.
- Fuller, K. P., Turner, G., Polavarapu, S., & Prabulos, A. M. (2013). Guidelines for use of anticoagulation in pregnancy. *Clinics in laboratory medicine*, 33(2), 343-356.
- Furie, B., & Furie, B. C. (2008). Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 938-949.
- Gandrille, S., Borgel, D., Sala, N., Espinosa-Parrilla, Y., Simmonds, R., Rezende, S., ... & Formstone, C. (2000). Protein S deficiency: A database of mutations—Summary of the first update for the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, 84(5), 918-918.
- Ghidini, A. (2014). Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation. *Prenatal diagnosis*, 34(7), 649-654.
- Gomez, K., & McVey, J. H. (2006). Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci*, 11(1), 1349-59.
- Gomez, K., & McVey, J. H. (2006). Tissue factor initiated blood coagulation. *Front Biosci*, 11(1), 1349-59.
- Grandone, E., Brancaccio, V., Colaizzo, D., Sciannamé, N., Pavone, G., Di Minno, G., & Margaglione, M. (2002). Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertility and sterility*, 78(2), 371-375.
- Grandone, E., De Stefano, V., Rossi, E., Cappucci, F., Colaizzo, D., & Margaglione, M. (2008). Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 19(3), 226-230.

- Greer, I. A. (2000). The challenge of thrombophilia in maternal–fetal medicine. *New England Journal of Medicine*, 342(6), 424-425.
  
- Gris, J. C., Chauleur, C., Faillie, J. L., Baer, G., Marès, P., Fabbro-Peray, P., ... & Dauzat, M. (2010). Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. *Thrombosis and haemostasis*, 104(4), 771-779.
  
- Gris, J. C., Chauleur, C., Molinari, N., Marès, P., Fabbro-Peray, P., Quere, I., ... & Dauzat, M. (2011). Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. *Thrombosis and haemostasis*, 106(6), 1053-1061.
  
- Gris, J. C., Mercier, E., Quéré, I., Lavigne-Lissalde, G., Cochery-Nouvellon, E., Hoffet, M., ... & Marès, P. (2004). Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103(10), 3695-3699.
  
- Gris, J. C., Mercier, E., Quéré, I., Lavigne-Lissalde, G., Cochery-Nouvellon, E., Hoffet, M., ... & Marès, P. (2004). Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103(10), 3695-3699.
  
- Groom, K. M., McCowan, L. M., Stone, P. R., Chamley, L. C., & McLintock, C. (2016). Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history—an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 367.
  
- Guasch, J. F., Lensen, R. P., & Bertina, R. M. (1997). Molecular characterization of a type I quantitative factor V deficiency in a thrombosis patient that is" pseudo

homozygous" for activated protein C resistance. *Thrombosis and haemostasis*, 77(2), 252-257.

- Gutiérrez, M.J., Blanco, A., de Cos, C, Khouri, J., Martín, I., Martínez, M., ... & Rodríguez, J. (2014). *Trombosis en el embarazo, complicaciones vasculares gestacionales y fallo de implantación. Recomendaciones*, Barcelona, España: Esmon Publicidad.

- Harmon, D. L., Woodside, J. V., Yarnell, J. W. G., McMaster, D., Young, I. S., McCrum, E. E., ... & Evans, A. E. (1996). The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *Qjm*, 89(8), 571-578.

- Hefler, L., Jirecek, S., Heim, K., Grimm, C., Antensteiner, G., Zeillinger, R., ... & Tempfer, C. (2004). Genetic polymorphisms associated with thrombophilia and vascular disease in women with unexplained late intrauterine fetal death: a multicenter study. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 11(1), 42-44.

- Hellgren, M. (2003). Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 29(2), 125-130.

- Hossain, N., & Paidas, M. J. (2013). Inherited thrombophilia: diagnosis and anticoagulation treatment in pregnancy. *Clinics in laboratory medicine*, 33(2), 377-390.

- Howley, H. E., Walker, M., & Rodger, M. A. (2005). A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(3), 694-708.

- Infante-Rivard, C., Rivard, G. E., Yotov, W. V., Génin, E., Guiguet, M., Weinberg, C., ... & Feoli-Fonseca, J. C. (2002). Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *New England Journal of Medicine*, 347(1), 19-25.

- James, A. H., Rhee, E., Thames, B., & Philipp, C. S. (2014). Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thrombosis research*, 134(3), 648-651.
- Kaandorp, S. P., Goddijn, M., van der Post, J. A., Hutten, B. A., Verhoeve, H. R., Hamulyák, K., ... & Büller, H. R. (2010). Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *New England Journal of Medicine*, 362(17), 1586-1596.
- Kahn, S. R., Platt, R., McNamara, H., Rozen, R., Chen, M. F., Genest, J., ... & Masse, A. (2009). Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(2), 151-e1.
- Kosmas, I. P., Tatsioni, A., & Ioannidis, J. P. (2003). Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *Journal of hypertension*, 21(7), 1221-1228.
- Koster, T., Vandenbroucke, J. P., Rosendaal, F. R., de Ronde, H., Briët, E., & Bertina, R. M. (1993). Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *The Lancet*, 342(8886), 1503-1506.
- Kupferminc, M. J., Eldor, A., Steinman, N., Many, A., Bar-Am, A., Jaffa, A., ... & Lessing, J. B. (1999). Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 340(1), 9-13.
- Kupferminc, M. J., Fait, G., Many, A., Lessing, J. B., Yair, D., Bar-Am, A., & Eldor, A. (2001). Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertension in pregnancy*, 20(1), 35-44.
- Kupferminc, M. J., Rimon, E., Many, A., Sharon, M., Lessing, J. B., & Gamzu, R. (2011). Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(8), 1042-1045.

- Laskin, C. A., Spitzer, K. A., Clark, C. A., Crowther, M. R., Ginsberg, J. S., Hawker, G. A., ... & Gent, M. (2009). Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *The Journal of rheumatology*, 36(2), 279-287.
- Lim, A., Samarage, A., & Lim, B. H. (2016). Venous thromboembolism in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 26(5), 133-139.
- Lin, J., & August, P. (2005). Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 105(1), 182-192.
- Lindqvist, P. G., Svensson, P. J., Marsýál, K., Grennert, L., Luterkort, M., & Dahlbäck, B. (1999). Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 81(4), 532-537.
- Lissalde-Lavigne, G., Fabbro-Peray, P., Cochery-Nouvellon, E., Mercier, E., Ripart-Neveu, S., Balducchi, J. P., ... & Mares, P. (2005). Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(10), 2178-2184.
- Livingston, J. C., Barton, J. R., Park, V., Haddad, B., Phillips, O., & Sibai, B. M. (2001). Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 185(1), 153-157.
- Lockwood, C. J. (2001). Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenatal and Neonatal Medicine*, 6(1), 3-14.
- Lockwood, C. J., Krikun, G., Rahman, M., Caze, R., Buchwalder, L., & Schatz, F. (2007). The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the

menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 33(1), 111-117.

- Lockwood, C., Wendel, G. & Silverman, N. (2013). Practice bulletin no. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 122(3), 706-717.

- Loetscher, K. C. Q., Stiller, R., Roos, M., & Zimmermann, R. (2005). Protein Z in normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 93(4), 706-709.

- Lucotte, G., & Mercier, G. (2001). Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 27(2), 362-367.

- Marik, P. E., & Plante, L. A. (2008). Venous thromboembolic disease and pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 359(19), 2025-2033.

- Martinelli, I., Mannucci, P. M., De Stefano, V., Taioli, E., Rossi, V., Crosti, F., ... & Faioni, E. M. (1998). Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*, 92(7), 2353-2358.

- Martinelli, I., Ruggerenti, P., Cetin, I., Pardi, G., Perna, A., Vergani, P., ... & Rampello, S. (2012). Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*, 119(14), 3269-3275.

- Martinelli, I., Taioli, E., Cetin, I., & Mannucci, P. M. (2002). Recurrent late fetal death in women with and without thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*, 87(2), 358-389.

- Martinelli, I., Taioli, E., Cetin, I., Marinoni, A., Gerosa, S., Villa, M. V., ... & Mannucci, P. M. (2000). Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *New England Journal of Medicine*, 343(14), 1015-1018.

- McCrae, K. R. (2010). Thrombocytopenia in pregnancy. *ASH Education Program Book, 2010(1)*, 397-402.
- Miyawaki, Y., Suzuki, A., Fujita, J., Maki, A., Okuyama, E., Murata, M., ... & Okamoto, K. (2012). Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *New England Journal of Medicine, 366(25)*, 2390-2396.
- Morrison, E. R., Miedzybrodzka, Z. H., Campbell, D. M., Haites, N. E., Wilson, B. J., Watson, M. S., ... & Vickers, M. A. (2002). Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thrombosis and haemostasis, 87(5)*, 779-785.
- Morrison, S. A., & Jesty, J. (1984). Tissue factor-dependent activation of tritium-labeled factor IX and factor X in human plasma. *Blood, 63(6)*, 1338-1347.
- Nelen, W. L., Blom, H. J., Steegers, E. A., den Heijer, M., & Eskes, T. K. (2000). Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertility and sterility, 74(6)*, 1196-1199.
- Nelson-Piercy, C., MacCallum, P., & Mackillop, L. (2015). Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *RCOG Green-Top Guideline No 37a*.
- Ogueh, O., Chen, M. F., Spurll, G., & Benjamin, A. (2001). Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics, 74(3)*, 247-253.
- O'Riordan, M. N., & Higgins, J. R. (2003). Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 17(3)*, 385-396.

- Orlando, C., Heylen, O., Lissens, W., & Jochmans, K. (2015). Antithrombin heparin binding site deficiency: A challenging diagnosis of a not so benign thrombophilia. *Thrombosis research*, 135(6), 1179-1185.
- Paidas, M. J., Ku, D. H. W., & Arkel, Y. S. (2004a). Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clinics in perinatology*, 31(4), 783-805.
- Paidas, M. J., Ku, D. H. W., Langhoff-Roos, J., & Arkel, Y. S. (2005a). Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. In *Seminars in perinatology*, 29(3), 150-163.
- Paidas, M. J., Ku, D. H., Lee, M. J., Manish, S., Thurston, A., Lockwood, C. J., & Arkel, Y. S. (2005b). Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(3), 497-501.
- Paidas, M., Ku, D. H., Triche, E., Lockwood, C., & Arkel, Y. (2004b). Does heparin therapy improve pregnancy outcome in patients with thrombophilias?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(7), 1194-1195.
- Páramo, J. A., Panizo, E., Pegenaute, C., & Lecumberri, R. (2009). Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra*, 53(1), 19-23.
- Patnaik, M. M., & Moll, S. (2008). Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*, 14(6), 1229-1239.
- Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., & Bertina, R. M. (1996). A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 88(10), 3698-3703.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 99(1), 63.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 98(5), 1103-1111.
- Preston, F. E., Rosendaal, F. R., Walker, I. D., Briet, E., Berntorp, E., Conard, J., ... & Pabinger, I. (1996). Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(9032), 913-916.
- Rees, D. C., Cox, M., & Clegg, J. B. (1995). World distribution of factor V Leiden. *The Lancet*, 346(8983), 1133-1134.
- Regan, L., Backos, M., & Rai, R. (2011). The investigation and treatment of couples with recurrent first trimester and second trimester miscarriages. *RCOG Green-Top Guideline No 17*.
- Reitsma, P. H. (1997). Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thrombosis and haemostasis*, 78(1), 344-350.
- Rey, E., Garneau, P., David, M., Gauthier, R., Leduc, L., Michon, N., ... & Rodger, M. (2009). Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(1), 58-64.
- Rey, E., Kahn, S. R., David, M., & Shrier, I. (2003). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*, 361(9361), 901-908.
- Riyazi, N., Leeda, M., de Vries, J. I., Huijgens, P. C., van Geijn, H. P., & Dekker, G. A. (1998). Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary

study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 80(1), 49-54.

- Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P., Twaddle, S., Clark, P., Lowe, G. D. O., ... & Greer, I. A. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology*, 132(2), 171-196.

- Rodger, M. A., Carrier, M., Le Gal, G., Martinelli, I., Perna, A., Rey, É., ... & Gris, J. C. (2014c). Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*, 123(6), 822-828.

- Rodger, M. A., Gris, J. C., de Vries, J. I., Martinelli, I., Rey, É., Schleussner, E., ... & Mallick, R. (2016). Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet*, 388(10060), 2629-2641.

- Rodger, M. A., Hague, W. M., Kingdom, J., Kahn, S. R., Karovitch, A., Sermer, M., ... & Rey, E. (2014b). Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *The Lancet*, 384(9955), 1673-1683.

- Rodger, M. A., Walker, M. C., Smith, G. N., Wells, P. S., Ramsay, T., Langlois, N. J., ... & Wen, S. W. (2014a). Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(4), 469-478.

- Roqué, H., Paidas, M. J., Funai, E. F., Kuczynski, E., & Lockwood, C. J. (2004). Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thrombosis and haemostasis*, 91(2), 290-295.

- Rosendaal, F. R., Doggen, C. J. M., Zivelin, A., Arruda, V. R., Aiach, M., Siscovick, D. S., ... & Preston, F. E. (1998). Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*, 79(4), 706-708.
- Said, J. M., Higgins, J. R., Moses, E. K., Walker, S. P., Borg, A. J., Monagle, P. T., & Brennecke, S. P. (2010). Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstetrics & Gynecology*, 115(1), 5-13.
- Sala, X. P. (2001). Hiperhomocisteinemia. Diagnóstico y tratamiento. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 13(1), 36-42.
- Schatz, F., Guzeloglu-Kayisli, O., Arlier, S., Kayisli, U. A., & Lockwood, C. J. (2016). The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Human reproduction update*, 22(4), 497-515
- Schleussner, E., Kamin, G., Seliger, G., Rogenhofer, N., Ebner, S., Toth, B., ... & Brosteanu, O. (2015). Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Annals of internal medicine*, 162(9), 601-609.
- Seligsohn, U., & Lubetsky, A. (2001). Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 344(16), 1222-1231.
- Silver, R. M., Saade, G. R., Thorsten, V., Parker, C. B., Reddy, U. M., Botsch, C. D., ... & Hogue, C. J. R. (2016). Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(4), 468e1-468e17.
- Silver, R. M., Zhao, Y., Spong, C. Y., Sibai, B., Wendel Jr, G., Wenstrom, K., ... & O'Sullivan, M. J. (2010). Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstetrics and gynecology*, 115(1), 14.

- Skeith, L., Carrier, M., Kaaja, R., Martinelli, I., Petroff, D., Schleußner, E., ... & Rodger, M. A. (2016). A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*, 127(13), 1650-1655.
- Stephenson, M. D., Awartani, K. A., & Robinson, W. P. (2002). Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Human Reproduction*, 17(2), 446-451.
- Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., & Suzumori, N. (2014). Management of recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(5), 1174-1179.
- Thorelli, E., Kaufman, R. J., & Dahlbäck, B. (1999). Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood*, 93(8), 2552-2558.
- Toyoda, K. (2013). Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurologia medico-chirurgica*, 53(8), 526-530.
- Uchikova, E. H., & Ledjev, I. I. (2005). Changes in haemostasis during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 119(2), 185-188.
- Van Der Putten, H. H. A. G. M., Spaargaren-van Riel, C. C., Bertina, R. M., & Vos, H. L. (2006). Functional analysis of two prothrombin 3'-untranslated region variants: the C20209T variant, mainly found among African-Americans, and the C20209A variant. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(10), 2285-2287.
- Van Pampus, M. G., Wolf, H., Koopman, M. M., van den Ende, A., Buller, H. R., & Reitsma, P. H. (2001). Prothrombin 20210 G: a mutation and Factor V Leiden mutation in women with a history of severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Hypertension in pregnancy*, 20(3), 291-298.

- Visser, J., Ulander, V. M., Helmerhorst, F. M., Lampinen, K., Morin-Papunen, L., Bloemenkamp, K. W., & Kaaja, R. J. (2011). Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*, 105(2), 295-301.
- Walker, M. C., Ferguson, S. E., & Allen, V. M. (2003). Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *The Cochrane Library*.
- Walker, M. C., Ferguson, S. E., & Allen, V. M. (2003). Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *The Cochrane Library*.
- Wu, P., Poole, T. C., Pickett, J. A., Bhat, A., & Lees, C. C. (2013). Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 168(1), 7-11.

Fármacos utilizados durante el embarazo y su relación con la administración o no de heparina (1/2)										
		Tratamiento con Heparina								P
		No				Si				
		Recuento	% del N de la tabla	Media	DT	Recuento	% del N de la tabla	Media	DT	
Fármacos	No	85 <sub>a</sub>	37,6%			41 <sub>b</sub>	18,1%			0,0001 <sup>+,b</sup>
	Si	37 <sub>a</sub>	16,4%			63 <sub>b</sub>	27,9%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
Labetalol	No	109 <sub>a</sub>	48,4%			98 <sub>a</sub>	43,6%			0,253 <sup>b</sup>
	Si	12 <sub>a</sub>	5,3%			6 <sub>a</sub>	2,7%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	10 <sub>a</sub>	55,6%			6 <sup>5</sup>	33,3%			0,289 <sup>b,c</sup>
	Si	2 <sub>a</sub>	11,1%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado	No	1 <sub>a</sub>	5,9%			0 <sup>5</sup>	0,0%			0,446 <sup>b,c</sup>
	Si	10 <sub>a</sub>	58,8%			6 <sup>5</sup>	35,3%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				166,89 <sub>a</sub>	55,77			140,00 <sub>a</sub>	56,65	
finalización (días gest)				221,78 <sub>a</sub>	32,12			243,40 <sub>a</sub>	32,39	
alfa metil dopa	No	122 <sup>5</sup>	54,0%			102 <sub>a</sub>	45,1%			0,124 <sup>b,c</sup>
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%			2 <sub>a</sub>	0,9%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	1 <sup>2,5</sup>	33,3%			2 <sup>5</sup>	66,7%			.
	Si	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			

tto prolongado	No	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			·
	Si	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			2 <sup>5</sup>	100,0%			
	No parto	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				. <sup>1</sup>	.			140,00 <sup>1</sup>	49,50	
finalización (días gest)				. <sup>1</sup>	.			221,00 <sup>1</sup>	49,50	
insulina	No	121 <sub>a</sub>	53,5%			100 <sub>a</sub>	44,2%			0,123 <sup>b</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	0,4%			4 <sub>a</sub>	1,8%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	1 <sup>2,5</sup>	20,0%			4 <sup>5</sup>	80,0%			·
	Si	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado	No	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			·
	Si	1 <sup>2,5</sup>	20,0%			4 <sup>5</sup>	80,0%			
	No parto	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				. <sup>1</sup>	.			185,50 <sup>1</sup>	4,95	
finalización (días gest)				. <sup>1</sup>	.			262,50 <sup>1</sup>	4,95	
levotiroxina	No	107 <sub>a</sub>	47,3%			90 <sub>a</sub>	39,8%			0,794 <sup>b</sup>
	Si	15 <sub>a</sub>	6,6%			14 <sub>a</sub>	6,2%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	14 <sup>5</sup>	50,0%			14 <sup>5</sup>	50,0%			·
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado(	No	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			·
	Si	14 <sup>5</sup>	50,0%			14 <sup>5</sup>	50,0%			

	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				42	6			49	7	
finalización (días gest)				284,00 <sup>2</sup>	.			276,33 <sup>1</sup>	9,71	
Hierro oral	No	119 <sub>a</sub>	52,7%			95 <sub>b</sub>	42,0%			0,038* <sup>b</sup>
	Si	3 <sub>a</sub>	1,3%			9 <sub>b</sub>	4,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	3 <sup>5</sup>	25,0%			9 <sup>5</sup>	75,0%			.
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado	No	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			.
	Si	3 <sup>5</sup>	25,0%			9 <sup>5</sup>	75,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				. <sup>1</sup>	.			238,00 <sup>2</sup>	.	
finalización (días gest)				. <sup>1</sup>	.			287,00 <sup>2</sup>	.	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>3</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en comparaciones porque no hay otras categorías válidas para comparar
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
4. No se realizan comparaciones por pares para algunas subtablas debido a problemas numéricos.
5. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

Fármacos utilizados durante el embarazo y su relación con la administración o no de heparina (2/2)										
		Tratamiento con Heparina								P
		No				Si				
		Recuento	% del N de la tabla	Media	DT	Recuento	% del N de la tabla	Media	DT	
AAS	No	115 <sub>a</sub>	50,9%			59 <sub>b</sub>	26,1%			0,0001 <sup>*,b</sup>
	Si	7 <sub>a</sub>	3,1%			45 <sub>b</sub>	19,9%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	6 <sup>5</sup>	11,8%			45 <sup>5</sup>	88,2%			.
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado	No	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			.
	Si	6 <sup>5</sup>	11,8%			45 <sup>5</sup>	88,2%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				43,00 <sub>a</sub>	2,45			55,67 <sub>a</sub>	40,57	
finalización (días gest)				167,83 <sub>a</sub>	90,48			237,20 <sub>b</sub>	50,51	
Tractocile	No	74 <sub>a</sub>	32,7%			97 <sub>b</sub>	42,9%			0,0001 <sup>*,b</sup>
	Si	0 <sup>5</sup>	0,0%			5 <sub>a</sub>	2,2%			
	No parto	48 <sub>a</sub>	21,2%			2 <sub>b</sub>	0,9%			
tto puntual	No	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			1 <sub>a</sub>	20,0%			.
	Si	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			4 <sub>a</sub>	80,0%			
	No parto	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado	No	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			4 <sub>a</sub>	80,0%			.
	Si	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			1 <sub>a</sub>	20,0%			

	No parto	0 <sup>2,5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				.	.			223,50 <sup>1</sup>	4,73	
finalización (días gest)				.	.			225,50 <sup>1</sup>	4,73	
Progesterona	No	117 <sub>a</sub>	52,0%			99 <sub>a</sub>	44,0%			0,567 <sup>b</sup>
	Si	4 <sub>a</sub>	1,8%			5 <sub>a</sub>	2,2%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto puntual	No	3 <sub>a</sub>	33,3%			5 <sup>5</sup>	55,6%			0,236 <sup>b,c</sup>
	Si	1 <sub>a</sub>	11,1%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
tto prolongado	No	2 <sub>a</sub>	20,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			0,114 <sup>b,c</sup>
	Si	3 <sub>a</sub>	30,0%			5 <sup>5</sup>	50,0%			
	No parto	0 <sup>5</sup>	0,0%			0 <sup>5</sup>	0,0%			
inicio (días gest)				160,00 <sub>a</sub>	100,25			106,20 <sub>a</sub>	87,59	
finalización (días gest)				170,33 <sub>a</sub>	106,14			147,80 <sub>a</sub>	83,28	

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < ,05$  en la prueba de igualdad bilateral de proporciones de las columnas. Las casillas sin subíndices no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.<sup>3</sup>

1. Esta categoría no se utiliza en comparaciones porque no hay otras categorías válidas para comparar
2. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque la suma de ponderaciones de los casos es inferior a dos.
3. Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.
4. No se realizan comparaciones por pares para algunas subtablas debido a problemas numéricos.
5. Esta categoría no se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

“p” Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

b. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

c. Las frecuencias esperadas de casilla mínimas en esta subtabla son inferiores a uno. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

