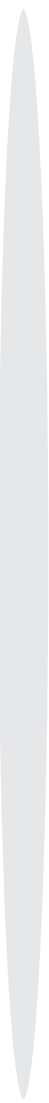


# CAPÍTULO 15 • OBSTETRICIA





# TROMBOFILIAS: CONDICIONES EMERGENTES DE IMPACTO REPRODUCTIVO

Drs. Rodrigo Sáez A<sup>(1,3)</sup>, Andrés Pons G<sup>(1,4)</sup>, Alfredo M Germain A<sup>(1,2)</sup>.

1. Centro Especializado de Vigilancia Materno-Fetal. Unidad de Medicina Materno Fetal.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes

2. Centro de Estudios Trombosis y Hemostasia, Clínica Las Condes

3. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Padre Hurtado. Santiago de Chile.

4. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital San José. Santiago de Chile.

germain@germain.cl

## INTRODUCCIÓN

Es común que las pacientes con antecedentes de aborto recurrente, infertilidad idiopática, muerte fetal *in utero*, restricción de crecimiento fetal, preeclampsia severa, parto pretérmino extremo y desprendimiento placentario, sean agrupadas bajo el nombre de “mala historia obstétrica”. Este denigrante apelativo debería ser desechado de la práctica obstétrica puesto que no nos aporta información sobre cuál es la causa común entre estas patologías. En su reemplazo se ha propuesto el denominarlo como síndrome de falla reproductiva de origen isquémico (FROI)<sup>(1)</sup>. Normalmente el concepto de síndrome se utiliza para referirse al hecho de que un determinado síntoma o signo puede ser la expresión de múltiples etiologías, en este caso ocurre en forma inversa ya que una misma causa, la isquemia, puede manifestarse de diversas maneras según la severidad de la noxa, el momento en que afecta y el grado de adaptación de la tríada madre-placenta-conceptus.

En el epicentro de un buen número de estas complicaciones se encuentra un defecto importante en la formación de la placenta. La placenta no es simplemente una barrera entre la madre y el feto, es un órgano tremendamente funcional, cuyo buen desarrollo guarda una estrecha relación con el éxito de la gestación<sup>(2)</sup>. Normalmente al terminar una gestación, después de extraer al recién nacido, se retira la placenta y luego se la desecha. Existe evidencia creciente de que el tejido trofoblástico es una especie de bitácora de la gestación, que puede ser interrogado y que, en la gran mayoría de los casos, es capaz de darnos información relevante sobre el porque sucedieron una serie de complicaciones del embarazo.

El embarazo normal se asocia con cambios hemostáticos: aumento de factores de la coagulación, disminución de los anticoagulantes naturales y de la fibrinólisis, que contribuyen a generar un estado de hipercoagulabilidad. Es así como la gestación constituye un terreno fértil para que se manifiesten una serie de

enfermedades conocidas como trombofilias<sup>(3,4)</sup>. Éstas se definen como desórdenes hemostáticos que favorecen la aparición de trombosis. Más que enfermedades, en su conjunto deben ser consideradas como factores de riesgo. Las podemos clasificar en congénitas y adquiridas (Tabla I).

**Tabla I.** Clasificación de las Trombofilias.

### Trombofilias hereditarias

- Factor V Leiden (FVL)
- Mutación del gen de la Protrombina (PTm)
- Mutación de la 5,10 Metil Tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR)
- Déficit de proteína C (PC)
- Déficit de proteína S (PS)
- Déficit de proteína Z (PZ)
- Déficit de antitrombina III (ATIII)
- Polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)
- Déficit del factor XII
- Polimorfismo I/D de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)
- Síndrome de plaqueta pegajosa

### Trombofilias adquiridas

- Hiperhomocisteinemia (Hhcy)
- Síndrome anticuerpos antifosfolípidos (SAAF)

La gestación constituye un stress test para evidenciar la reserva funcional en la mayoría de los órganos y sistemas maternos<sup>(5,6)</sup>. La hemostasia alterada, en forma congénita o adquirida, puede generar complicaciones trombóticas en la placenta, pudiendo explicar cerca del 50% de las FROI<sup>(1)</sup>.

La preeclampsia severa de inicio precoz, restricción

de crecimiento fetal (RCF) severo, desprendimiento de placenta (DP) y óbito fetal constituyen las principales causas de morbi-mortalidad perinatal, a pesar de que en su conjunto no afectan a más del 0.5 a 3% de la población gestante. Estas complicaciones obstétricas se asocian con cambios estructurales y trombóticos de los vasos útero-placentarios y en la arquitectura intervellosa, los cuales llevan a una inadecuada circulación feto-materna y disminución de la perfusión placentaria. El análisis histológico de estos territorios revela la presencia de depósitos de fibrina, trombosis y cambios en el endotelio y trofoblasto asociados a hipoxia<sup>(7-9)</sup>. Se ha encontrado una alta prevalencia de trombofilias en mujeres con estas complicaciones. La alta frecuencia de cambios trombóticos en los vasos placentarios y la alta prevalencia de trombofilias en estas pacientes, sugieren fuertemente una relación de causa-efecto<sup>(3,7,10-12)</sup>.

Nuestra intención es realizar una revisión actualizada sobre la relación de las trombofilias genéticas con las patologías que componen el síndrome de FROI.

## Infertilidad

El trofoblasto indiferenciado expresa constitutivamente al principal iniciador de la coagulación, el factor tisular (FT). A medida que comienza a diferenciarse también comienza a producir algunos inhibidores de la coagulación como el inhibidor del factor tisular (IFT), la trombomodulina y el sistema de la proteína C y el receptor endotelial de la proteína C (EPCR). Es interesante que en las mismas células se exprese en forma constitutiva a una de las principales vías de la anticoagulación y al receptor para la iniciación de la coagulación. Más aun estas células están en contacto directo con la circulación materna. La actividad procoagulante dependiente de FT es intensa en las células troncales (*stem cells*) del trofoblasto, pero está suprimida en el trofoblasto diferenciado<sup>(13)</sup>.

Los modelos de estudio con ratones *Knock-out* han permitido avanzar mucho en el conocimiento del efecto de trombofilias en la falla reproductiva. La trombomodulina y el EPCR juegan un rol crucial en el desarrollo embrionario precoz: ratones carentes de estas moléculas fallecen tempranamente. En embriones nulos para la trombomodulina, el restaurar la expresión de ella, al menos en la placenta, les permite continuar su desarrollo. El sistema de la proteína C juega un rol fundamental en la proliferación trofoblástica. Estos efectos son mediados por alteraciones en la activación de receptores activados por proteasas

(PAR). El trofoblasto expresa receptores para trombina (receptor activado por proteasa: PAR 1 y 4) como también receptores para el complejo activador FT-VIIa-Xa (PAR 2). Normalmente la trombina unida a la trombomodulina activa a la proteína C, ésta se une al EPCR, se activa el PAR 1. La activación del PAR 1, en forma directa por la trombina o indirecta por la proteína C, induce, *in vitro*, proliferación de las células trofoblásticas. Cuando fallan la trombomodulina y/o el sistema de la proteína C, las enzimas procoagulantes (trombina y Xa) quedan sin oposición y activan al PAR 2 y 4. El PAR 2 inhibe la multiplicación de las células troncales del trofoblasto e induce otra serie de cambios transcripcionales. La trombomodulina también tiene un efecto indirecto anti-apoptosis del trofoblasto, al permitir que la trombina unida a ella active al inhibidor de la fibrinólisis. La muerte celular es secundaria a depósitos de fibrina en el espacio intervelloso (en realidad no es por la fibrina per sé sino por los productos de degradación de la fibrina). En conclusión, la trombomodulina tiene un efecto dual: estimula la proliferación trofoblástica y por otro lado impide la apoptosis. A su vez, la trombina en la superficie placentaria también tiene efectos diversos. En presencia de trombomodulina-proteína C-EPCR (sistema TM-PC-EPCR), la trombina favorece la evolución del embarazo a través de sus efectos positivos sobre la placentación. En ausencia del sistema TM-PC-EPCR, ejerce efectos negativos al activar a los PAR inhibitorios y generar productos de degradación de la fibrina<sup>(14)</sup>.

Conociendo la presencia de estos factores de coagulación en las células trofoblásticas, es posible postular que las pacientes portadoras de desórdenes hemostáticos, como las trombofilias, puedan sufrir complicaciones en las primeras etapas de la gestación. Se piensa también que las trombofilias maternas pueden interferir en el desarrollo temprano del embarazo al generar microtrombosis en el sitio de implantación y disminuir la perfusión en el espacio intervelloso. La circulación del saco vitelino, conectada a la circulación embrionaria, funciona como una placenta primitiva. Al inicio de la octava semana comienza el contacto entre las arterias espiraladas con el espacio intervelloso. La circulación umbilico-placentaria aumenta entre la octava a la décima semana, entonces la placenta reemplaza en forma definitiva al saco vitelino. El flujo en el espacio intervelloso no queda totalmente establecido sino a las 10-12 semanas, por lo cual es difícil explicar las fallas de implantación sólo producidas por trombosis<sup>(14)</sup>.

Un estudio prospectivo reciente encontró una

mayor prevalencia de trombofilia en mujeres que presentaron un síndrome de hiperestimulación ovárica severo<sup>(15)</sup>.

En pacientes infértiles se ha descrito que los anticuerpos antifosfolípidos explican hasta el 30% de los casos<sup>(16)</sup>. Bare fue de los primeros en reportar que mujeres portadoras de FVL tienen menor fertilidad<sup>(17)</sup>. Las fallas repetidas de fertilizaciones *in vitro* (FIV) han sido atribuidas principalmente a mala calidad embrionaria y mala receptividad endometrial. Grandone encontró una incidencia mayor de trombofilias congénitas (FVL y PTm) en pacientes con  $\geq 3$  fallas sucesivas de FIV, respecto a parejas que tuvieron éxito con los tratamientos de fertilización<sup>(18)</sup>. Azem presenta los mismos hallazgos, incluyendo un espectro más amplio de trombofilias<sup>(19)</sup>. Por otro lado, Martinelli presenta datos de pacientes infértiles en donde no encontró diferencias en la tasa de ovocitos recuperados, en la tasa de fertilización e implantación, como en la probabilidad de éxito de FIV dependiendo de la portación de trombofilia<sup>(20)</sup>. La diferencia fundamental de este estudio con los previos es que el 62% de los casos correspondía a la primera FIV, de hecho, sólo el 3% de las que estaban en su primer intento era portadora de FVL o PTm a diferencia del 14% de las que iban en el cuarto tratamiento.

Las publicaciones hasta ahora no permiten tomar conclusiones respecto a la eventual influencia de las trombofilias sobre la fertilidad. De hecho, un estudio reciente de mujeres tratadas con ICSI, encontró que las pacientes portadoras de FVL tuvieron tasas de transferencia exitosa significativas mejores<sup>(21)</sup>, lo cual no ha podido ser confirmado por otros investigadores<sup>(22)</sup>.

La relación entre las trombofilias y la infertilidad es, sin duda, el área menos estudiada por lo que debemos esperar que aparezcan publicaciones con resultados prospectivos en las cuales está trabajando nuestro grupo.

### Aborto recurrente (AR)

El aborto recurrente (2 o más abortos) afecta al 3 a 5% de las mujeres en edad reproductiva, y el aborto habitual ( $\geq 3$ ) al 1-2%<sup>(11,16,23-26)</sup>. La literatura anglo-sajona sólo utiliza el término aborto recurrente para lo que nosotros conocemos como aborto habitual. Existe cada vez mayor consenso de que las parejas debieran ser estudiadas después del segundo aborto<sup>(25,27)</sup>. Tradicionalmente se asume que en el 40 a 50% de las parejas no se encuentran causas que lo expliquen<sup>(25)</sup>. Sin embargo, hay grupos especializados

en el diagnóstico y manejo de desórdenes de la hemostasia que consideran que en la gran mayoría de los casos se puede determinar la etiología. Según ellos el 10% obedecen a alteraciones anatómicas, el 15% se debe a problemas endocrinológicos y metabólicos, 7% a anomalías cromosómicas y sólo el 6% queda sin explicación. El restante 55 a 62% se produce por defectos de las plaquetas y proteínas de la coagulación. Esto contrasta con lo que ocurre en el 70% de primeros abortos, que pueden ser explicados por alteraciones cromosómicas<sup>(16)</sup>.

Los desórdenes de la coagulación pueden manifestarse de dos formas: hemorragias o trombosis. Las causas hemorrágicas rara vez pueden explicar los casos de aborto recurrente, mientras que los defectos de hipercoagulabilidad o trombofílicos son más frecuentes. Dentro de las causas hemorrágicas que se asocian a pérdida embrionaria, se han descrito deficiencias de factores de coagulación: XIII, X, VII, V, II, Síndrome de Von Willebrand, portación de hemofilia y disfibrinogenemias<sup>(16,28-32)</sup>. Ellas tienen en común la síntesis defectuosa de fibrina, lo cual afectaría la implantación del cigoto en el endometrio. El tratamiento de estos casos se realiza con la sustitución de plasma o de los factores específicos.

Los defectos tromboticos son más frecuentes y se caracterizan por aparición de trombos en los vasos placentarios, territorios venosos y/o arteriales en formación, impidiendo una buena nutrición y viabilidad fetal. La asociación de trombofilia con aborto recurrente fue establecida para el SAAF hace más de 20 años<sup>(33)</sup>. Las condiciones hereditarias asociadas a aborto recurrente se empezaron a conocer más tardíamente, hace alrededor de diez años. Principalmente se han estudiado el FVL, PTm, mutación de la MTHFR, déficit de PC, PS, PZ, ATIII y del factor XII<sup>(3,7,9-12,14,16,34)</sup>. También existe asociación con alteraciones de la fibrinólisis como déficit de plasminógeno, del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y los polimorfismos del PAI-1<sup>(16,35,36)</sup>. Por último también se ha relacionado la falla reproductiva con patologías como el síndrome de plaqueta pegajosa (sticky platelet)<sup>(16,37)</sup>.

Es altamente probable de que a medida que se sigan descubriendo y estudiando nuevos defectos y mutaciones procoagulantes se van a establecer relaciones entre ellos, las trombosis placentarias y la falla reproductiva.

El factor V Leiden consiste en una mutación puntual del gen del factor V, que se traduce en el cambio en un aminoácido, lo cual altera el sitio de clivaje por parte de la proteína C activada (PCA)<sup>(38)</sup>. La proteína mutada (FVL) es inactivada a una tasa

diez veces menor de lo normal, persistiendo en la circulación por más tiempo de lo esperado, aumentando la generación de trombina<sup>(39)</sup>. La forma heterocigota se puede encontrar en el 5-8% de la población y se asocia a un aumento de 4 a 8 veces del riesgo relativo de tener una trombosis. Los homocigotos son menos frecuentes (1/1600) y confieren un incremento de 80 veces en el riesgo de trombosis<sup>(7,10)</sup>. Existe una buena cantidad de publicaciones de tipo caso-control en las cuales se establece una fuerte relación entre FVL y aborto recurrente inexplicado, con un odds ratio de 2 a 5<sup>(3,7,10-12,40)</sup>. Las mujeres homocigotas tienen el doble de riesgo. Se ha postulado la contribución de trombofilias fetales a la ocurrencia de AR<sup>(41)</sup>. Otros estudios no han demostrado mayor riesgo, pero son en su mayoría pequeños y sólo incluyen pérdidas de primer trimestre, incluso hay autores que encuentran igual prevalencia en casos y controles pero la portación de FVL otorga mayor riesgo futuro de aborto si no son tratadas<sup>(42,43)</sup>. En un meta-análisis se encontró que el factor V Leiden se asocia a un riesgo relativo (RR) de 2 con aborto recurrente menor de 13 semanas, RR de 7.8 para pérdida fetal recurrente mayor a 13 semanas y de 3.26 para pérdida fetal tardía no recurrente<sup>(44)</sup>.

La resistencia a la PCA, no secundaria a FVL, corresponde al 5% de los casos de ella. Se ha descrito en el 9 a 38% de los abortos recurrentes inexplicados, comparado con 0 a 3% en los controles<sup>(45,46)</sup>. Otros estudios retrospectivos y prospectivos no han podido demostrar esta relación<sup>(47,48)</sup>. En uno de los mayores estudios publicados evaluó más de 1.000 pacientes caucásicas con aborto recurrente, no encontró relación con el FVL, pero sí con RPCA en el grupo con AR<sup>(49)</sup>. Un metaanálisis concluyó que tiene un RR de 3.48 para aborto recurrente de primer trimestre<sup>(44)</sup>.

La mutación del gen de la protrombina corresponde a una sustitución de un solo nucleótido (G20210A) en la región 3 no transcrita<sup>(50)</sup>. Se asocia a niveles elevados de protrombina en el plasma y confiere 2 a 4 veces mayor riesgo de trombosis. Ocurre en el 2-3% de la población general, principalmente en los blancos<sup>(3,7,10-12)</sup>. Está presente en el 4 a 9% de los casos de aborto recurrente, con un OR de 2 a 9<sup>(3,7,10-12,40,51)</sup>. También hay estudios que no le encuentran relación con pérdida fetal<sup>(42,52-54)</sup>. En el meta-análisis de Rey se describe que la mutación se asocia con un incremento de 2 a 3 veces el riesgo de sufrir un aborto recurrente<sup>(44)</sup>.

Las deficiencias de proteínas C, S y ATIII son bastante infrecuentes, con una prevalencia combinada de 1 a 2 % de la población. Existen pocas publicaciones acerca de ellas pero en casi todas establecen algún grado de mayor probabilidad de pérdida gestacional<sup>(3,7,10,55,56)</sup>.

Déficit de PC se ha asociado al doble de riesgo de pérdida gestacional precoz y tardía, la deficiencia de ATIII tiene el doble de incremento de aborto precoz recurrente y de cinco veces de óbito fetal<sup>(14,56)</sup>. En un meta-análisis el déficit de PS confirmó un aumento de 15 veces del riesgo de sufrir aborto recurrente, y 7 veces mayor riesgo de pérdida después de las 22 semanas, no recurrente. El mismo estudio informa que el déficit de PC y de la ATIII, no se asociaron en forma significativa con pérdida fetal<sup>(44)</sup>.

La homocisteína (hcy) participa en el metabolismo de la metionina y del cistatión, requiriendo a las vitaminas B6, B12 y al ácido fólico como cofactores. La hiperhomocisteinemia (Hhcy) se puede producir por déficit de las enzimas involucradas en su metabolismo como por carencia de los cofactores vitamínicos<sup>(3,7,10)</sup>. Los estudios muestran resultados conflictivos respecto a su asociación con aborto recurrente, lo cual puede deberse a los diversos métodos (con o sin test de sobrecarga de metionina) y timings de estudio, a las definiciones de Hhcy utilizadas y la suplementación vitamínica<sup>(3,10,57,58)</sup>. Un estudio sugiere que el riesgo de aborto de primer trimestre aparece con niveles de hcy superiores a los 15  $\mu\text{mol/L}$ <sup>(57)</sup>. Otra publicación refiere que el riesgo de óbito aumenta al doble con niveles mayores de 10  $\mu\text{mol/L}$ <sup>(59)</sup>.

Un meta-análisis encontró un aumento de 2,7 a 4,2 veces el riesgo de aborto recurrente precoz para los casos de Hhcy diagnosticados por niveles en ayunas o tras sobrecarga de metionina, respectivamente<sup>(60)</sup>. Al disminuir los niveles de hcy, mediante el uso de vitaminas, se logró llegar a término en los embarazos de mujeres con antecedentes de AR, en un pequeño estudio<sup>(61)</sup>.

La mutación puntual del gen de la MTHFR (C677T) produce una enzima termolábil con menor capacidad de remetilación de la hcy<sup>(62)</sup>. Los casos homocigotos están presentes en el 10 a 20% de la población general y predisponen a la aparición de una Hhcy leve, ante carencias de ácido fólico. La mutación heterocigota, presente en el 46% de la población, no se asocia a Hhcy, tampoco a trombosis vasculares ni complicaciones gestacionales. Sólo los casos homocigotos se han correlacionado con vasculopatía placentaria y pérdida de la gestación<sup>(3,7,10,60,62-64)</sup>. Sin embargo, los meta-análisis de Nelen y de Rey, no encontraron relación significativa con pérdida gestacional recurrente precoz ni tardía<sup>(44,60)</sup>.

El meta-análisis de Rey, que incluyó 31 estudios publicados entre 1975 al 2002, concluye que en las pacientes afectadas por pérdida fetal precoz recurrente debe estudiarse factor FVL, RPCA, PTm y déficit de

PS y las con pérdidas tardías con FVL, PTm y déficit de PS<sup>(44)</sup>.

Existe un amplio grupo de trombofilias congénitas “nuevas” asociadas a alto riesgo de trombosis placentaria y aborto recurrente, presentadas principalmente en estudios de series de casos.

El polimorfismo (4G/4G) de la región promotora del gen de la PAI-1, determina la producción de mayores niveles plasmáticos (3-5x) del principal inhibidor de la fibrinólisis<sup>(3,7,28,65)</sup>. Gris ha informado que en sus pacientes con AR precoz la principal alteración hemostática encontrada son los defectos de la fibrinólisis, con una incidencia de 43%<sup>(47)</sup>. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico los niveles aumentados de PAI-1, secundarios a polimorfismo 4G/4G, tienen una estrecha relación con la incidencia elevada (44%) de abortos<sup>(35,66)</sup>.

La placenta y las membranas fetales son importantes productores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), de angiotensinógeno (AGT) y contienen concentraciones elevadas de receptores de angiotensina II (AII). La AII es capaz de estimular la síntesis de PAI-1 por las células endoteliales, como también activar a las plaquetas. Se ha descrito un polimorfismo tipo inserción/delección (I/D) del gen de la ACE<sup>(67,68)</sup>. Portadores de genotipo DD expresan niveles mayores de ACE. También se ha descrito polimorfismo (A1166T) del gen del receptor tipo 1 de AGT (AT1R), que determina mayor actividad de ACE. El alelo D ha sido descrito como significativamente más frecuente en mujeres con AR, respecto del alelo I. Lo mismo sucede con el alelo C del AT1R. Más aun ambos polimorfismos presentaron un efecto sinérgico como factores de riesgo para aborto de primer trimestre<sup>(68)</sup>. Buchholz, tras estudiar un grupo de abortadoras recurrentes, propone que se deberían evaluar en conjunto los polimorfismos de ACE y PAI-1, al encontrar correlación sinérgica con riesgo de aborto<sup>(69)</sup>.

Marieta encontró en el 25.5% de pacientes con AR idiopático niveles significativamente mayores (> percentil 90) de factor VIII<sup>(70)</sup>.

Las disfibrinogenemias también parecen estar asociadas a pérdida reproductiva. Haverkate publica acerca de 15 mujeres con estas condiciones, el 39% de sus embarazos terminaron en aborto y el 9% en óbitos<sup>(71)</sup>.

El factor XII participa en el inicio de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, siendo activado por la calicreína, molécula a la cual también ayuda a generar al clivar a la precalicreína. Por otra parte, a través de la calicreína que genera urokinasa y ésta a la plasmina, favorece la activación de la fibrinólisis.

El déficit de factor XII es un desorden autosómico recesivo, que altera fundamentalmente la fibrinólisis, puesto que se asocia a fenómenos trombóticos más que hemorragíparos<sup>(72-74)</sup>. Es por esta vía que su déficit ha sido asociado a AR. Ogasawara describe que en un grupo de abortadoras recurrentes de primer trimestre, sólo el déficit de factor XII, y no el déficit de PS, PC o ATIII, fue capaz de predecir recurrencia de aborto hasta en el 80% de las afectadas<sup>(74)</sup>. Gris ha informado que el 9% de mujeres con AR idiopático presenta un déficit aislado de factor XII<sup>(47)</sup>. Yamada postula que los casos de aborto recurrente por déficit de FXII se pueden explicar, aparte de los fenómenos trombóticos, a que este factor parece tener un rol en la promoción del desarrollo trofoblástico<sup>(75)</sup>.

Bick refiere que en 350 pacientes derivadas por aborto recurrente idiopático encontró el síndrome de plaqueta pegajosa en el 20%<sup>(16)</sup>. Éste consiste en un defecto autosómico dominante de las plaquetas, las cuales muestran mayor agregabilidad frente a estímulos con epinefrina y adenosin difosfato (ADP). Se asocia principalmente a trombosis en territorios arteriales en adultos jóvenes. Dentro de su etiología se ha postulado la presencia de polimorfismos de la glicoproteína IIb/IIIa, que funciona como receptor del fibrinógeno<sup>(37)</sup>.

La proteína Z, es una proteína plasmática dependiente de vitamina K que se une y activa a una proteasa que inhibe al factor X activado<sup>(76)</sup>. Gris reporta una elevada prevalencia de déficit de PZ (percentil <5) en mujeres con un primer episodio de aborto entre las 10 a 15 semanas<sup>(34)</sup>. Luego el mismo grupo postuló que los niveles menores de PZ podrían derivar de anticuerpos o complejos inmunes contra esta proteína<sup>(77)</sup>. Se ha considerado que su deficiencia sería capaz de influenciar las manifestaciones protrombóticas en portadores de FVL<sup>(78)</sup>. Paidas presenta un estudio prospectivo de pacientes portadoras de trombofilias y en ellas el déficit de PZ se asoció a ocurrencia de patologías FROI. Ya en el primer trimestre los niveles de PZ fueron menores para el grupo que cursó embarazos patológicos, tendencia que se mantuvo para el resto de los trimestres. Sólo el 30% de las pacientes con trombofilias hicieron FROI y en ellas los niveles de PZ fueron significativamente menores respecto de las que cursaron embarazos normales a pesar de ser portadoras de estas condiciones<sup>(79)</sup>.

La trombomodulina (TM) es una glicoproteína-receptor de membrana expresada principalmente en el endotelio y en el sinciciotrofoblasto. Forma complejos de alta afinidad con la trombina, aumentando su capacidad de activar a la proteína C. Es difícil

establecer correlación entre fenómenos tromboticos y niveles de TM, al ser una proteína de membrana. Sus niveles plasmáticos aumentados han sido considerados como un marcador de daño endotelial y de vasculitis. El receptor endotelial de proteína C (EPCR) une a la proteína C y estimula su activación tras presentarla al complejo trombina-trombomodulina. Se han buscado mutaciones de TM y EPCR en pacientes con aborto recurrente pero éstas son muy infrecuentes, con lo cual es difícil sacar conclusiones<sup>(80,81)</sup>.

Respecto al momento del embarazo en que ocurren los abortos en las pacientes con trombofilias, parece existir relativo consenso de que se asocian a mayor riesgo de pérdida gestacional en todos los trimestres, pero la correlación es más poderosa con aquellas que ocurren en el segundo y tercero<sup>(3,7,10,82,83)</sup>. En realidad el ideal sería que pudiéramos diferenciar entre pérdidas embrionarias y fetales, por existir diferentes mecanismos involucrados, pero los estudios tienden a presentar datos muy desordenados, incluyendo muchas veces pérdidas tempranas y tardías. Otra fuente de datos conflictivos es la mezcla de casos con dos abortos previos y aquéllos con tres o más. Recientemente se ha publicado que los casos de primer aborto después de las 10 semanas, lo cual en el 10% de los casos, puede tener asociación con presencia de trombofilias<sup>(83)</sup>.

Las mujeres con defectos combinados tienen las mayores tasas de aborto recurrente, con un aumento del riesgo de 9 a 12 veces, comparado con 4 veces en los casos de defectos únicos<sup>(79,84,85)</sup>. Recientemente se ha publicado que en mujeres con historia de AR, se puede encontrar tres o más mutaciones hasta en el 68% de ellas, con lo cual se considera que esta patología sería más bien una manifestación del número en vez del tipo de trombofilias involucradas<sup>(86)</sup>. Este

mismo fenómeno tiende a repetirse en el resto de las patologías consideradas FROI.

Se puede concluir que en pacientes con historia de aborto recurrente es mandatorio realizar un estudio acucioso de las diversas trombofilias, tanto congénitas como adquiridas, ya que en cerca de la mitad de los casos el screening de ellas saldrá positivo.

Clásicamente se informa que las pacientes con AR tienen una probabilidad de un 60 a 70% de lograr un embarazo a término sólo con apoyo y un buen control. Sin embargo también se ha reportado que pacientes abortadoras recurrentes portadoras de mutación de Leiden tienen menor probabilidad de lograr un recién nacido vivo respecto de las no portadoras (37.5% versus 69.5%)<sup>(87)</sup>. La discusión se produce al momento de decidir si se las debe tratar, y lo concreto es que una paciente con tan mala historia reproductiva, en la cual ya tenemos una eventual causa trombotica, no tiene interés en volver a vivir el mismo fracaso reproductivo. Algunas series señalan que estas pacientes al ser tratadas con anticoagulantes mejoran significativamente su pronóstico de embarazo<sup>(3,7,10,11,14,88-90)</sup>. Incluso después de haber pasado el período en el cual normalmente ocurrían las pérdidas, no se debe suspender el tratamiento debido a la elevada frecuencia de otras complicaciones gestacionales asociadas, como veremos a continuación<sup>(91,92)</sup>.

### Preeclampsia y trombofilia

La preeclampsia es una condición única de la especie humana, que afecta al 5-7% de las gestaciones, se caracteriza por hipertensión arterial después de las 20 semanas asociadas a proteinuria significativa. Tiene

**Tabla II.** Relación entre trombofilias y aborto recurrente.

TROMBOFILIA	Prevalencia en mujeres con pérdidas del embarazo	Prevalencia en controles	RO (IC 95%): riesgo aborto recurrente
Factor V Leiden	8-32%	1-10%	2-5
Resistencia PCA	9-38%	0-3%	3-4
Mutación protrombina	4-13%	1-3%	2-9
Déficit antitrombina III	0-2%	0-1.4%	2-5
Déficit de proteína C	6%	0-2,5%	2-3
Déficit de proteína S	5-8%	0-0.2%	3-40
Hiperhomocisteinemia	17-27%	5-16%	3-7
Trombofilias combinadas	8-25%	1-5%	5-14



un enorme impacto en la morbi-mortalidad perinatal y materna. Su etiología está lejos de ser totalmente comprendida, se la conoce como la enfermedad de las teorías, y al no tener tratamiento etiológico, su manejo consiste en la interrupción del embarazo<sup>(93)</sup>.

Existen muchos factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la preeclampsia. En la última década ha habido mucho interés en el posible rol de las trombofilias. La placentación anormal, caracterizada por invasión endovascular deficiente asociada a una pobre remodelación de las arterias espiraladas por parte del trofoblasto, suele ser considerada como la causa que inicia este síndrome. Estas alteraciones vasculares ocurren en etapas precoces de la gestación y se traducen en una isquemia placentaria. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de una disfunción endotelial en las pacientes con preeclampsia, lo cual sería consecuencia de esta isquemia placentaria y/o de una mala adaptación inmunológica. La otra posibilidad es que las pacientes posean una disfunción endotelial previa a la gestación, la cual se hace manifiesta por primera vez durante ésta. Existe abundante evidencia de que la disfunción endotelial es el mecanismo patogénico clave en la aparición de las manifestaciones maternas de la preeclampsia<sup>(93,94)</sup>.

Virchow hace más de un siglo describió la tríada que favorece la ocurrencia de trombosis intravasculares: anomalías en el flujo sanguíneo (estasia), anomalías en las paredes de los vasos (daño endotelial) y alteraciones en los constituyentes de la sangre (hipercoagulabilidad)<sup>(94)</sup>. La estasia ocurre en las zonas con una remodelación anómala de las arterias espiraladas. El daño endotelial ha sido documentado en los vasos deciduales/úteroplacentarios de pacientes con preeclampsia. La hipercoagulabilidad también está presente en la gestación y se cree que cumple un rol adaptativo de la evolución que previene la pérdida de sangre en el postparto<sup>(95)</sup>.

Tras revisar esta tríada es fácil comprender el impacto adicional que representa la portación de una trombofilia la cual produce un desbalance hacia un estado procoagulante que se hace manifiesto en lugares de daño endotelial dentro de la circulación úteroplacentaria. La formación de trombos a este nivel lleva a un *feed-back* positivo en el cual falla la perfusión, se produce mayor isquemia y daño oxidativo incrementando la disfunción endotelial y finalmente extendiendo la progresión de la trombosis. Es posible que las trombofilias no sólo contribuyan a la aparición de la preeclampsia, sino que también favorezcan el desarrollo de cuadros más severos de la misma. Los estudios histopatológicos permiten

evidenciar el rol de la trombosis intravascular en la patogenia de la preeclampsia. Los desórdenes de la coagulación se manifiestan en los estudios histológicos como necrosis fibrinoide, aterosclerosis aguda, inflamación aguda y crónica, depósitos de fibrina perivellosoarios, nudos sinciciales, trombos murales e infartos en el piso placentario<sup>(2,8,9,96,97)</sup>.

En el modelo fisiopatológico de la preeclampsia conocido como “de los 2 golpes” (“two hits”), un evento gatillante es exacerbado por otro factor o “segundo golpe” el cual puede corresponder a la presencia de una o más trombofilias<sup>(93,94)</sup>.

Dekker, en 1995, fue el primero en publicar la asociación entre trombofilias y preeclampsia. Comparó la incidencia de trombofilias en 101 pacientes con preeclampsia de inicio precoz respecto a la población general de embarazadas. El 24.7% del grupo de estudio tenía un déficit de proteína S, el 16% presentaba resistencia a la proteína C activada, 17.7% con hiperhomocisteinemia y en el 29.4% se detectó presencia de anticuerpos anticardiolipinas. Todas estas trombofilias fueron mucho más prevalentes en el grupo con preeclampsia respecto de las gestantes normales<sup>(98)</sup>. Dizon-Townson, un año más tarde presenta su estudio de 158 primigestas con preeclampsia severa a una edad gestacional promedio de 33 semanas y las comparó con 403 gestantes normotensas, encontró una prevalencia aumentada del FVL en el grupo de estudio<sup>(99)</sup>. Hallazgos similares fueron también reportados por Nagy en 69 pacientes con preeclampsia severa<sup>(100)</sup>. Rigo investigó 120 mujeres húngaras con preeclampsia severa, 72% de las cuales eran nulíparas, y las comparó con 101 controles sanos. Encontró que un 18,3% del grupo de estudio era portador de FVL en comparación de un 3% en los controles ( $P < 0.001$ ). No encontró diferencias para los homocigotos de mutación de la MTHFR<sup>(101)</sup>. En otro estudio las portadoras del FVL tuvieron una mayor incidencia de HELLP<sup>(102)</sup>. También se ha publicado correlación con la RPCA<sup>(103)</sup>.

Kupferminc buscando determinar si algunas complicaciones obstétricas podían asociarse a trombofilias, comparó un grupo de 110 mujeres con antecedentes de complicaciones obstétricas (preeclampsia severa, restricción de crecimiento fetal ( $<P5$ ), desprendimiento placentario severo y óbito fetal) con 110 múltiparas de embarazos normales. Dentro de su grupo de pacientes con embarazo patológico, el 65% fue portadora de una trombofilia respecto del 18% en los controles. Un 30,9% de las pacientes tuvieron preeclampsia severa. Todas eran nulíparas. En ellas el FVL y la mutación de la

MTHFR fueron significativamente más frecuentes (26% vs. 6.4% y 20.6% vs. 8.2%, respectivamente). La PTm no fue más prevalente en este estudio. El 52.9% de aquellas con preeclampsia fue portadora de una trombofilia hereditaria, respecto de 17.3% en el grupo control<sup>(104)</sup>.

Uno de los estudios más grandes evaluó en el postparto a 345 mujeres holandesas que hicieron una preeclampsia antes de las 34 semanas. La resistencia a la proteína C activada y la hiperhomocisteinemia fueron significativamente más prevalentes en aquellas que requirieron interrupción del embarazo antes de las 28 semanas, mientras que después de las 28 semanas sólo las con RPCA fueron más frecuentes. La prevalencia del FVL fue similar al grupo control<sup>(105)</sup>.

En otro estudio de Kupferminc que incluyó 63 pacientes con preeclampsia severa y 126 controles sanos, estudió todas las trombofilias conocidas hasta entonces. Nuevamente el FVL y la MTHFR, pero no la PTm, fueron más prevalentes en el grupo de estudio. El 67% de las gestantes con preeclampsia severa portaban alguna trombofilia (56% eran trombofilias genéticas), respecto de un 19% en el grupo control. El grupo con trombofilias además tuvo partos de menor edad gestacional y con menor peso de nacimiento. Del grupo de múltiparas con preeclampsia, en el 57% de las que se detectó una trombofilia existía el antecedente de una complicación obstétrica en el embarazo previo. Esto nos habla de una alta frecuencia de recurrencia de embarazos complicados en pacientes con trombofilia<sup>(106)</sup>.

Von Tempelhoff reporta acerca de 61 mujeres con preeclampsia (44 nulíparas), 32 de las cuales hicieron un síndrome de HELLP. Tanto la mutación del FVL, como los anticuerpos antifosfolípidos se encontraron con más frecuencia en los casos de preeclampsia severa y HELLP<sup>(107)</sup>.

Sin embargo, también han aparecido publicaciones en las cuales no se ha podido establecer dicha relación. En una población estadounidense de predominio afro-americana no encontraron mayor prevalencia de trombofilias en el grupo con preeclampsia severa<sup>(108)</sup>. Laivuori en su población finlandesa de 113 primigestas con preeclampsia, 100 de los cuales eran casos severos, estudió el polimorfismo del gen de la MTHFR, no encontró diferencias respecto del grupo de control<sup>(109)</sup>. Higgins en su población anglo-sajona de 74 mujeres con preeclampsia severa y 13 eclámpticas, estudió la presencia de la mutación del gen de la protrombina, no encontró diferencias respecto a un grupo control sano<sup>(110)</sup>. Estos datos se contraponen a los presentados por Kupferminc, en pacientes con preeclampsia severa

9% fueron heterocigotos para la PTm respecto de 3.2% en el grupo control<sup>(111)</sup>.

Lin en un reciente metaanálisis estudió la relación de algunas trombofilias hereditarias con la preeclampsia. Incluyó 31 estudios, en su mayoría caso-control, con 7.522 pacientes. En las portadoras de FVL el OR para cualquier tipo de preeclampsia fue de 1.81 (95% IC, 1.14-2.87), para los casos severos el OR fue de 2.24 (95% IC, 1.28-3.94). En los casos homocigotos para el polimorfismo de la MTHFR, el OR para preeclampsia severa fue de 1.38 (95% IC, 0.93-2.06). La mutación de la protrombina se relacionó con un OR de 1.37 (IC 0.72-2.57) para cualquier preeclampsia y de 1.98 (IC 0.94-4.17) para los cuadros severos<sup>(112)</sup>.

En otra reciente publicación Melo compara una gran cohorte de 808 pacientes que desarrollaron preeclampsia respecto a un número similar de controles sanos. Los 406 casos de preeclampsia severa tuvieron una mayor probabilidad (OR, 4.9; 95% CI, 3.5 to 6.9) de ser portadores de una trombofilia. En los casos con preeclampsia moderada sólo las mutaciones del gen de la protrombina y de la MTHFR fueron más prevalentes que en los controles. Además las pacientes portadoras de trombofilia, que desarrollaron una preeclampsia severa, presentaron un riesgo mayor de desarrollar una falla renal aguda (OR, 1.8; 95% CI, 1.5 to 2.2), coagulación intravascular diseminada (OR, 2.7; 95% CI, 1.1 to 6.4), desprendimiento de placenta (OR, 2.6; 95% CI, 1.2 to 6.0) y mortalidad perinatal (OR, 1.7; 95% CI, 1.5 to 2.2) al ser comparadas con preeclámpticas no trombofílicas. Este estudio no demostró sólo que existe una relación entre preeclampsia y trombofilia, sino que además una mayor severidad de presentación<sup>(113)</sup>.

La relación es menos clara entre trombofilias y preeclampsia moderada de aparición más tardía o hipertensión gestacional<sup>(114)</sup>. Shaughnessy comparó 283 pacientes con preeclampsia respecto de un grupo de 100 mujeres sanas y no encontró mayor incidencia de FVL o MTHFR<sup>(115)</sup>. Lindqvist *et al.* investigó, en forma retrospectiva, el rol de la RPCA y FVL en un grupo de 2.480 pacientes. La prevalencia de RPCA fue de 11% y dicho grupo no presentó diferente incidencia de preeclampsia<sup>(116)</sup>. De Groot estudio 163 pacientes con antecedentes de preeclampsia respecto de un grupo control y no encontró diferencias en la prevalencia de mutaciones como la del gen de la protrombina o FVL<sup>(117)</sup>. Morison en Escocia tampoco encontró diferentes prevalencias de trombofilias genéticas en mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional<sup>(118)</sup>.

Existe una alta tasa de recurrencia (86-88%) de

preeclampsia severa/HELLP, en pacientes portadoras de trombofilias<sup>(93,94,114)</sup>. Varios estudios, aunque de pocas pacientes, describen que múltiparas con trombofilias y antecedentes de complicaciones obstétricas severas tienen una alta probabilidad de recurrencia (66-83%) en los siguientes embarazos, pero el tipo de complicación puede variar entre una gestación y la siguiente<sup>(14-16,26,35-37)</sup>.

En datos no publicados de Kupferminc, refiere que en 30 mujeres con trombofilia y complicaciones gestacionales hubo un 52% de recurrencia de preeclampsia severa, pero el tipo de complicación pudo variar por ejemplo a óbito asociado a RCIU o desprendimiento de placenta<sup>(114)</sup>.

La controversia entre las diferentes publicaciones obedece al carácter heterogéneo que tiene la preeclampsia, las definiciones variables de esta patología, la severidad de los casos evaluados, a cuáles trombofilias fueron investigadas, a la diversidad de etnias estudiadas y a la distinta prevalencia que tiene esta patología. Además los estudios se han centrado en la búsqueda de sólo algunas trombofilias, olvidando el espectro creciente de éstas. Es probable también que haya en algunos casos la presencia de más de una trombofilia. Más aún, la gran mayoría de las publicaciones en las cuales no se encuentra correlación entre preeclampsia y trombofilias corresponde a estudios que tienen mayoría de casos durante el tercer trimestre, que corresponden a hipertensión gestacional, preeclampsia moderada o a razas con baja incidencia de trombofilias como los asiáticos o los africanos.

En resumen, las trombofilias estarían más fuertemente asociadas a los casos más severos, precoces y recurrentes de preeclampsia. Si se estudian poblaciones con menor prevalencia de esta patología, o casos tardíos y moderados, es probable que la asociación desaparezca.

Al revisar las asociaciones de preeclampsia con trombofilias específicas vemos que las pacientes con RPCA tienen mayor prevalencia de preeclampsia respecto de controles sanos (22% versus 2.7%). El factor V Leiden también es más frecuente (8% versus 0.07%). Kupferminc encontró un riesgo relativo de 5.3 (95%, IC 1.8-15.6) de desarrollar preeclampsia en portadoras de factor V Leiden<sup>(104)</sup>. La revisión sistemática de Alfirevic, que incluyó once estudios, encontró un RR de 3.7 (95% IC, 0.9-15.6). Lindqvist no logró demostrar relación con la portación de FVL y preeclampsia, pero la población estudiada tuvo una baja prevalencia de esta complicación<sup>(116)</sup>.

La Hhcy, detectada por el test de sobrecarga de metionina, se ha encontrado con una mayor prevalencia

en casos de preeclampsia severa respecto de un grupo control (19% versus 4.5%). El test de sobrecarga con metionina es el método más exacto para diagnosticar hiperhomocisteinemia, ya que si no se lo realiza el 50% de los casos no son detectados. Las poblaciones suplementadas con ácido fólico podrían normalizar los casos con elevaciones moderadas de homocisteinemia. Existe poca claridad respecto a la necesidad de realizar detección de polimorfismos de la MTHFR, puesto que no siempre existe correlación entre genotipo y fenotipo, dado el aporte ambiental en la expresión del defecto. Algunos autores han planteado que el genotipo fetal juega un importante rol ya que mujeres con Hhcy no desarrollarían preeclampsia cuando el feto tiene una MTHFR funcionando en forma normal. Gebhardt encontró que en mujeres con Hhcy, la expresión fetal del alelo T (mutante), fue más frecuente en aquellos casos con preeclampsia de inicio precoz. Esta relación persistió incluso en los casos de madres con niveles normales de homocisteína. Sin embargo, Vefring no logró demostrar el que los alelos fetales de MTHFR y FVL tuvieran relación con el riesgo de preeclampsia<sup>(94)</sup>.

Las deficiencias de proteína C, S y antitrombina III son extremadamente raras, por lo cual es difícil probar que tengan correlación con preeclampsia. Sólo para la deficiencia de proteína S se ha descrito una asociación significativa: 24.7% de las preeclampsias en el estudio de Dekker y 10.7 veces más prevalente en gestantes con preeclampsia severa en la publicación de Kupferminc<sup>(98,104)</sup>.

Existen publicaciones con escaso número de pacientes que no han encontrado asociación significativa de mutación del gen de la protrombina con preeclampsia. Esta mutación se ha asociado principalmente con restricción de crecimiento fetal y desprendimiento de placenta<sup>(111)</sup>.

La homocigocidad 4G del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) según un estudio de Glueck, confiere el doble de riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas, incluyendo a la preeclampsia entre ellas. Se deben realizar estudios más grandes para poder establecer con certeza estas asociaciones<sup>(66)</sup>.

En un pequeño estudio el polimorfismo de la trombomodulina se asoció con mayor incidencia de preeclampsia severa, de inicio precoz.

La coincidencia de más de una trombofilia confiere un riesgo mayor respecto a la presencia de una trombofilia aislada. Es por esto que la detección de un defecto de la coagulación nos debe incentivar a seguir buscando otras alteraciones sobre todo en los casos de trombofilias menos trombogénicas como Hhcy,

mutación de trombomodulina, PAI-1, déficit de PZ.

### Restricción de crecimiento fetal (RCF)

Las publicaciones difieren en las definiciones de la RCF como crecimiento fetal bajo el percentil 10 ó 5 ó 3 para las curvas de población local. Por lo mismo se han informado diversas prevalencias de las trombofilias en este grupo de pacientes. El pronóstico fetal es peor a medida que la RCF es diagnosticada a menor edad gestacional<sup>(119,120)</sup>. La combinación de prematuridad extrema y bajo peso de nacimiento trae consigo un elevado riesgo de secuelas a largo plazo<sup>(121)</sup>.

Uno de los primeros reportes corresponde a de Vries quien refiere una elevada prevalencia de Hhc (38%), déficit de PS (23%) y FVL (12.5%) en pacientes con antecedentes de RCIU, respecto a controles<sup>(122)</sup>.

Kupfermanc reporta que en pacientes con RCF severo ( $P < 3$ ), entre las 22 a 26 semanas, encontró una prevalencia de cerca de 70% de trombofilias genéticas (RO 4.5). En especial hubo una significativa mayor presencia de FVL, PTm y déficit de PS. La mitad de sus pacientes terminaron con un óbito fetal antes de las 25 semanas; en casi todas estas pacientes encontró al menos una trombofilia. La otra mitad de las pacientes tuvo parto entre las 25 y 26 semanas, de las cuales el 38% tuvo una muerte neonatal precoz<sup>(123)</sup>.

Para el FVL la prevalencia oscila entre 5 y 35%, PTm con 2.5 a 15% y PS con prevalencia entre 11 a 23%. En la revisión de Alfirevic al analizar la relación entre trombofilias y RCF encontró que el OR para PTm es de 5.7 (95% IC, 1.2-27) y para déficit de PS es 10.2 (95% IC, 1.1-91). Esta revisión incluyó sólo tres pequeños trabajos<sup>(124)</sup>.

Howley publicó una revisión sistemática sobre la asociación entre FVL y PTm con RCIU. Incluyó once estudios de caso-control y cinco de cohorte. Encontró una gran heterogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión, definición de RCIU, etnias, prevalencia de trombofilias en las poblaciones generales, exclusión de casos asociados a otras etiologías como tabaquismo. Según los estudios de caso-control, el FVL implica un riesgo relativo (RR) de 2.7 (95% IC, 1.3-5.5) y PTm con un RR de 2.5 (95% IC, 1.3-5). Sin embargo, al estudiar la correlación sólo con RCIU severo ( $<$  percentil 5) el RR fue dos veces mayor al compararla con percentil  $<$ 10: FVL RR 4.7 y PTm RR 4.3. La relación finalmente fue estadísticamente significativa entre estas dos trombofilias genéticas y los casos de RCIU severo<sup>(125)</sup>. Los estudios de cohorte no logran establecer el mismo nivel de relación<sup>(126)</sup>.

En el estudio de Paidas los niveles más bajos

de PZ se encontraron en el grupo de pacientes que presentaron RCF<sup>(79)</sup>. Hallazgos similares son presentados por Bretelle<sup>(127)</sup>. Otros autores no han encontrado mayor prevalencia de trombofilias en pacientes con antecedentes de RCIU, pero han usado percentiles  $<$  10 para definir los casos<sup>(128)</sup>. Mientras que otros han encontrado relación sólo con SAAF y no con trombofilias genéticas<sup>(129)</sup>.

### Desprendimiento de placenta

Las trombosis vasculares que ocurren en la interfase útero-placentaria pueden iniciar una separación prematura de la placenta. Esta grave complicación puede acompañarse de riesgo vital materno y fetal. En un estudio israelí se reporta por primera vez que pacientes con desprendimiento de placenta eran portadoras de una RPCA, 30% de las cuales eran secundarias a la presencia de FVL. El 15% de su grupo de estudio tenía el antecedente de haber sufrido el mismo problema en gestaciones previas y el 40% terminó en un óbito fetal<sup>(130)</sup>. También se ha descrito asociación con FVL y PTm con riesgos aumentados 6 a 12 veces. Incluso se ha informado que se puede encontrar alguna trombofilia hasta en el 50-70% de las pacientes con DP graves, que necesitan interrupción inmediata por riesgo fetal<sup>(111,131)</sup>.

Es difícil establecer la relación directa entre trombofilias y DP ya que existe una serie de factores confundentes como la HTA, el tabaquismo y el uso de cocaína. De Vries encontró que 9/31 (29%) pacientes con desprendimiento era portadora de déficit de PS, comparado con la población general que tenía 0.2% a 2% de prevalencia. Diversos autores han informado prevalencia de asociación con FVL (22 a 30%), PTm (18 a 20%) y déficit de PS (0 a 29%)<sup>(122)</sup>.

### Muerte fetal *in utero*

La ocurrencia, dentro de un embarazo normal, de una muerte fetal *in utero* es una experiencia devastadora y continúa siendo una de las peores pesadillas para quienes se dedican a la medicina materno-fetal. Se define como aquella que ocurre después de las 20 semanas según la OMS<sup>(132)</sup>, y se presenta en el 0.3 a 0.5% de las gestaciones en los países desarrollados, lo cual también concuerda con las cifras de nuestro país. Varias son las causas que explican este fenómeno, dentro de las cuales se encuentran las anomalías congénitas, hidrops fetal, síndrome hipertensivo severo, diabetes mellitus, infección intrauterina y otras de menor incidencia. Sin embargo, después de excluir todas las etiologías

conocidas, la causa permanece no revelada.

En muchos casos de FMIU se detectan alteraciones de la placenta secundarias a hipercoagulabilidad: infartos, trombosis y obliteración de vasos placentarios. En la última década se ha reportado una asociación entre muerte fetal inexplicada con trombofilias<sup>(133)</sup>.

Un gran estudio colaborativo europeo, el EPCOT (European Prospective Cohort in Thrombophilia) estudió el riesgo de pérdida gestacional en una cohorte de 571 portadoras de trombofilias hereditarias. El estudio determinó un riesgo de odds de 3.6 para óbito fetal y de 1.3 para aborto. También concluye que el mayor riesgo de muerte fetal proviene de la combinación de más de una trombofilia<sup>(84)</sup>. El mismo grupo siguió en forma prospectiva a la cohorte de portadoras de trombofilias que no tenían historia de pérdida fetal previa y que no recibieron tromboprolifaxis durante sus embarazos siguientes. Nuevamente encontraron un mayor riesgo de pérdida: RR 1.4 (95% IC 0.4, 4.7), que si bien no alcanzó significancia estadística parece ser derivada sólo del escaso número de pacientes evaluadas. Las diferentes trombofilias estudiadas tuvieron comportamiento de riesgo similar. El escaso número que recibió anticoagulación, sólo alcanzó a demostrar una tendencia a mejor pronóstico<sup>(134)</sup>.

Gris estudia a 232 mujeres con antecedentes de al menos un óbito fetal inexplicado, descarta casos de malformaciones fetales, hipertensión materna, infecciones, hemorragia fetal. Encontró que la portación de una trombofilia genética o adquirida tenía una asociación con muerte fetal tardía. ( $p < 0.001$ ; RO 5.5, 95% IC: 3.4-8.9). Los defectos más encontrados fueron la RPCA, el déficit de PS, el cual generalmente se acompañaba de Hhcy, y el SAAF. Encontró hallazgos contrarios al EPCOT, puesto que la deficiencia de PS se consideró como un factor de riesgo mayor para muerte fetal. El FVL también fue considerado como un factor de riesgo. La portación de trombofilia por parte del padre no tuvo repercusión en la incidencia de muerte fetal<sup>(65)</sup>.

En el estudio de Martinelli, después de excluir varias causas conocidas de óbito fetal, salvo el síndrome hipertensivo del embarazo, reunió una población caucásica de 67 pacientes jóvenes con primer FMIU sin causa aparente. Estudiando dirigidamente el FVL, PTm y MTHFRm, encontró que 16% fueron heterocigotos para mutación de la protrombina o FVL confiriendo a dichas pacientes un RR de 3.3 (95% IC, 1.4 a 7.8) respecto al grupo control. Mutación de la MTHFR no implicó un riesgo incrementado de FMIU. Las muertes fetales en promedio ocurrieron a las 26 semanas. La revisión de las placentas reveló sólo 24%

de placentas normales y 76% con diversos hallazgos tales como: trombosis intravasculares, vasculopatía decidual, necrosis isquémica o infartos vellositarios. En el 75% de las pacientes con FMIU sin trombofilias la placenta fue normal<sup>(135)</sup>.

Many estudió la relación de las muertes fetales inexplicadas de tercer trimestre y excluyó embarazos múltiples, infecciones intrauterinas, malformaciones fetales, síndromes genéticos, hidrops, diabetes e incluso aquellos casos con síndrome hipertensivo. Las pacientes fueron evaluadas ocho semanas postparto para FVL, PTm, deficiencias de ATIII, PS, PC. Las trombofilias hereditarias fueron detectadas en el 42.5% de las pacientes y 15% en el grupo control, determinando un RR de 2.8 (IC 95%, 1.5-5.3). La incidencia de PTm y déficit de PS fue significativamente más frecuente en su grupo de estudio, el fVL no fue encontrado significativamente distinto<sup>(136)</sup>. El hallazgo de asociación de PTm y riesgo de FMIU concuerda con el estudio de Martinelli, y la presencia de déficit de proteína S concuerda con el de Preston<sup>(84)</sup>. La falta de relación de óbito y FVL, que no concuerda con el estudio de Martinelli, puede deberse a falta de poder del estudio y a que sólo incluyeron casos del tercer trimestre.

Un estudio español encontró un 54% de prevalencia de trombofilias hereditarias en casos de muerte fetal tardía inexplicada (RO: 6.3; 95% IC 2.22-17.8), semejante al 56% de De Vries o al 58% de Kupferminc<sup>(85)</sup>. La presencia de más de un defecto tuvo un riesgo de odds de 12, similar al 14 de Preston (EPCOT)<sup>(84)</sup>.

Se ha descrito un déficit de la PZ en el 50% de las pacientes que sufrieron un FMIU. El estudio histológico reveló lesiones vasculares en el 50% de las pacientes con déficit de PZ<sup>(127)</sup>.

Una característica importante es que en este grupo de pacientes es común descubrir que en múltiparas existen antecedentes de complicaciones gestacionales asociadas como las que ya hemos revisado. Esto trae implícito que el patrón de comportamiento de las pacientes portadoras de trombofilias no es específico o rígido sino más bien variable. En el estudio de Many el 52% de las pacientes con trombofilias eran múltiparas y la mitad de ellas había tenido resultados obstétricos adversos tales como RCIU, preeclampsia y desprendimiento placentario.

## Conclusiones

No cabe duda de que el descubrimiento progresivo de este grupo de condiciones pro-trombóticas ha ido abriendo puertas al entendimiento de las causas de varias complicaciones del embarazo. El factor común de ellas es la presencia de isquemia secundaria a trombosis

intraplacentaria. Si bien la relación es aceptada en los casos inexplicados de aborto recurrente y feto muerto in útero, la información es bastante confusiva respecto a preeclampsia y RCF, debido a la inclusión de grupos de estudio heterogéneos. Es altamente probable que las trombofilias tengan una importante contribución en los casos más severos y de origen precoz de estas patologías. Respecto al desprendimiento de placenta la información es escasa, pero tiene alto sentido su relación fisiopatológica con los hallazgos en análisis histopatológicos placentarios.

La información sobre el manejo de estas pacientes no es muy abundante y se le critica la carencia de evidencia proveniente de estudios randomizados, pero es discutible éticamente randomizar a pacientes con patologías gestacionales tan severas, en las cuales existe evidencia de que el grupo placebo tiene una enorme probabilidad de un nuevo fracaso, no así el grupo tratado con anticoagulantes.

Lo que consideramos fundamental, eso sí, es el manejo especializado de las gestaciones afectadas por estos factores de riesgo. El seguimiento de estos casos debe ser frecuente, acucioso, por grupos idóneos y experimentados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Germain AM, Reyes MS, Sánchez M, Valdés G. Falla reproductiva de origen isquémico. ¿Un nuevo síndrome en obstetricia? Selección de temas en obstetricia. la edición 2005.
2. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 35-43.
3. Paidas MJ, Ku DW, Langhoff-Roos J, Arkel YS. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol* 2005; 29: 150-163.
4. Brenner B, Aharon A, Lanir N. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Research* 2005; 115: 6-10.
5. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Current Op Obstet Gynecol* 2003; 15: 465-471.
6. Kaaja RJ, Creer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294: 2.751-2.757.
7. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 333-341.
8. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18: 613-621.
9. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1.041-1.044.
10. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 412-424.
11. Brenner B, Kupfermanc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 427-439.
12. Kupfermanc MJ, Eldor A. Inherited Thrombophilia and gestational vascular complications. *Semin Thromb Hemos* 2003; 29: 185-193.
13. Sood R, Kalloway S, Mast AE, Weiler H. Thrombophilia and pregnancy failure: feto-maternal interactions in the vascular bed of the placenta. *Thromb Research* 2005; 115: 92-94.
14. Lissalde-Lavigne G, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Quéré I, Dauzat M, Marés P, Gris JC. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. *Haematologica* 2005; 90: 1.223-1.230.
15. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, Mashiach S, Rabinovici J. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 463-467.
16. Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent Miscarriage Syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005; 11: 1-13.
17. Bare SN, Poka R, Balogh I, Ajzner E. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 186-190.
18. Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checchia MsG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001; 76: 201-2.
19. Azem F, Many A, Novel I, Amit A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod* 2004; 19: 368-370.
20. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, Lodigiani C, Mannucci PM. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica* 2003; 88: 789-793.
21. Gopel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Moller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet* 2001; 358: 1.238-1.239.
22. Juul K, Tybjaerg-Hansen A. Factor V Leiden: relation to fertility? *Lancet* 2002; 359: 894.
23. Cook CL, Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Current Op Obstet Gynecol* 1995; 7: 357-366.
24. Rai R, Wakeford T. Recurrent miscarriage. *Current Op Obstet Gynecol* 2001; 11: 218-224.
25. Habayeb OMH, Konje JC. The one-stop recurrent miscarriage clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. *Hum Reprod* 2004; 19: 2.952-2.958.
26. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions and incidence. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 625-634.
27. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid

- syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-413.
28. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, Huber J, Hopmeier P. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: Impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem* 2003; 49: 1.081-1.086.
  29. Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29: 171-174.
  30. Kumar M, Mehta P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol*. 1994; 46: 241-244.
  31. Nelson DB, Ness RB, Grisso JA, Cushman M. Influence of hemostatic factors on spontaneous abortion. *Am J Perinatol* 2001; 18: 195-201.
  32. Pauer HU, Burfeind P, Kostering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 590-594.
  33. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 645-656.
  34. Gris JC, Quéré I, Dechaud H, Mercier E, Pincon C, Hoffet M, Vasse M, Marés P. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood* 2002; 99: 2.606-2.608.
  35. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 1.589-1.595.
  36. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve L. Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 323-324.
  37. Kubisz P, Ivanková J, Holly P, Stasko J, Musial J. The glycoprotein IIIaPLA1/A2 polymorphism-a defect responsible for the sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2006; 12: 117-119.
  38. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
  39. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1.304-1.318.
  40. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1.251-1.254.
  41. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 402-405.
  42. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71: 1048-1053.
  43. Jivraj S, Rai R, Underwood J, Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1.161-1.165.
  44. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908.
  45. De Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 1.271-1.276.
  46. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77: 42-347.
  47. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, Tailland ML, Brun S, Courtieu C, Biron C, Hoffet M, Hedon B, Mares P. Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1.096-1.103.
  48. Clark P, Sattar N, Walker ID, Greer IA. The Glasgow Outcome, APCR and Lipid (GOAL) Pregnancy Study: significance of pregnancy associated activated protein C resistance. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 30-35.
  49. Rai R, Shleback A, Cohen H, Backos M, Colmes Z, Marriott K, Regan L. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1.000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 961-965.
  50. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3.698-3.703.
  51. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999; 14: 2448-2450.
  52. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999; 82: 6-9.
  53. Hohlagschwandtner M, Unfried G, Heinze G, Huber JC, Nagele F, Tempfer C. Combined Thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003; 79: 1.141-1.148.
  54. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002; 17: 1.633-1.637.
  55. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML. Case-control study of the

- frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent-the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA 5). *Thromb Haemost* 1999; 81: 891-899.
56. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein-S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-388.
  57. Gris JC, Perneger TV, Quere I, Mercier E, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissalde G. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 2003; 102: 3.504-3.513.
  58. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-524.
  59. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-968.
  60. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1.196-1.199.
  61. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 2001; 75: 823-825.
  62. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1.367-1.375.
  63. Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 614-619.
  64. van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 785-791.
  65. Brandt JT. Plasminogen and tissue-typing plasminogen activator deficiency as risk factors for thromboembolic disease. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1.376-1.381.
  66. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN. Increased frequency of the hypofibrinolytic 4g/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in women with obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 44-48.
  67. Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, Marcucci R, Brunelli T, Mello G, Parretti E, Pepe G, Abbate R. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 11: 657-662.
  68. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1.343-1.346.
  69. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. *Hum Reprod* 2003; 8: 2.473-2.477.
  70. Marieta M, Facchinetti F, Sgarbi L, Simoni L, Bertesi M, Torelli G, Volpe A. Elevated plasma levels of factor VIII in women with early recurrent miscarriage. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 2.536-9.
  71. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SCC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73: 151-161.
  72. Mahdi F, Madar ZS, Figueroa CD, Schmaier AH. Factor XII interacts with the multiprotein assembly of urokinase plasminogen activator receptor, gC1qR, and cytokeratin I on endothelial cell membranes. *Blood* 2002; 99: 3.585-3.596.
  73. Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 590-594.
  74. Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75: 916-919.
  75. Yamada H, Kato E, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Sakuragi N, Fujimoto S. Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Sem Thromb Hemos* 2001; 27: 121-129.
  76. Han X, Huang ZF, Broze GJ Jr. Characterization of protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood* 2000; 96: 3.049-3.055.
  77. Gris JC, Amadio C, Mercier E, Lavigne-Lissalde G, Déchaud H, Hoffer M, Quéré I, Amiral J, Dauzat M, Marés P. *Blood* 2003; 101: 4.850-4.852.
  78. Kemkes-Matthes B, Nees M, Kuhnel G, Matzdorff A, Matthes KJ. Protein Z influences the prothrombotic phenotype in factor V Leiden patients. *Thromb Res* 2002; 106: 183-185.
  79. Paidas MJ, Ku D-HW, Lee M-J, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, Arkel YS. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Hemost* 2005; 3: 497-501.
  80. Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, Facchetti F, Radaelli T, Bozzo M, Pardi G, Faioni EM. Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss. *Br J Haematol* 2001; 114: 641-646.
  81. Larrañaga GF, Remondino G, Alonso BS, Voto L.



- Soluble thrombomodulin levels among women with a history of recurrent pregnancy loss, with or without antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 31-35.
82. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91: 290-295.
  83. Lissalde -Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducci J-P, Daures J-P, Perneger T, Quere I, Dauzant M, Mares P, Gris JC. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control: "NOHA first" study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2.178-2.184.
  84. Preston FE, Rosendaal FR, Walker I, Briet E, Berntop E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJM. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-916.
  85. Alonso A, Soto I, Urgellés M, Corte JR, Rodríguez MJ, Pinto CR. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1.337-1.342.
  86. Coulam CB, Jeyendran R, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutation rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Repro Immunol* 2006; 55: 360-368.
  87. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17: 442-445.
  88. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis J. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-697.
  89. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 433-438.
  90. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the Live-Enox study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 227-229.
  91. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005; 84: 770-773.
  92. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffer M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marés P. *Blood* 2004; 103: 3695-3699.
  93. Sibai B, Dekker G, Kupferminc MJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-799.
  94. Said J, Dekker G. Pre-eclampsia and thrombophilia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 441-458.
  95. Linqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss-a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69-73.
  96. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta* 2004; 25: 642-648.
  97. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome *Hum Reprod* 2000; 15: 1.830-1.833.
  98. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1.042-1.048.
  99. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902-905.
  100. Nagy B, Tóth T, Rigó J Jr, *et al.* Detection of factor V Leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin Genet.* 1998; 53: 478-481.
  101. Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, *et al.* Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy.* 2000; 19: 163-172.
  102. Brenner B, Lanir N, Thaler I. HELLP syndrome associated with factor V R506Q mutation. *Br J Haematol* 1996; 92: 999-1.001.
  103. Lindoff C, Ingemarsson I, Martinsson G, Segelmark M, Thysell H, Astedt B. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60.
  104. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, *et al.* Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 40: 9-13.
  105. Van Pampus MG, van MP, Dekker GA, *et al.* High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 146-1.150.
  106. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, *et al.* Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 45-49.
  107. Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, *et al.* Incidence of the factor V Leiden mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. *Thromb Res.* 2000; 100: 363-365.
  108. Livingston JC, Barton JR, Park V, *et al.* Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the

- development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 153-157.
109. Laivuori H, Caja R, Ylikorkala O, *et al*. 677 C.T polymorphism of the MTHFR gene and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 277-280.
  110. Higgins JR, Kaiser T, Moses EK, *et al*. Prothrombin G20210A mutation: is it associated with pre-eclampsia? *Gynecol Obstet Investig*. 2000; 50: 254-256.
  111. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, *et al*. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimestre loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79: 963-967.
  112. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis *Obstet Gynecol* 2005; 105: 182-192.
  113. Melo G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojaco A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C, Hypertension 2005; 46: 1.270-1.274.
  114. Kupfermanc, Michael J. Thrombophilia and Preeclampsia: The Evidence So Far. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2005; 48: 406-415 .
  115. Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, *et al*. Factor V Leiden and thermolable methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999; 33: 1.338-1.341.
  116. Linqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss-a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69-73.
  117. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van Der Meer F, De Ronde H, Oei SG, Kanhai HH, Rosendaal FR. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 975-980.
  118. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, Greaves M, Vickers MA. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestacional hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779-785.
  119. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-496.
  120. Tan TYT, Yeo GSH. Intrauterine growth restriction. *Current Op Obstet Gynecol* 2005; 17: 135-142.
  121. Wienerroither H, Steiner H, Tomaselli J, Lobendanz M, Thun-Hohenstein L. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 449-453.
  122. De Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC: Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1.248-1.254.
  123. Kupfermanc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG* 2002; 109: 1.373-1.376.
  124. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5 Pt 1): 753-759.
  125. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 694-708.
  126. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, *et al*. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimestre loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79: 963-967.
  127. Bretelle F, Arnoux D, Shojai R, D'Ercole C, Sampol J, Dignat F, Camoin-Jau L. Protein Z in patients with pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1.698-1.702.
  128. Infante-Rivard C, Rivard GE, Guiguet M, Gauthier R: Thrombophilic polymorphisms and intrauterine growth restriction. *Epidemiology* 2005; 16: 281-287
  129. Verspyck E, Le Camp-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau, Borg JY: Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 28-33.
  130. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: High prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 79: 1.565-1.567
  131. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* 2003; 88: 785-788.
  132. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. I. Definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336: 673-675.
  133. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM. Mutations in coagulations factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343: 1.015-1.018.
  134. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJM, Pabinger I, Palareti G, Scharer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow up study. *J Thromb Haemost* 2003; 2: 592-596.
  135. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5; 343(14): 1015-1018.
  136. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-687.