



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

USO NO-ANTITROMBÓTICO DE LA HBPM EN OBSTETRICIA

Alicia Moreno-Manzanaro Corrales

15 de Enero de 2015

INTRODUCCIÓN

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) parece tener un efecto dual, antitrombótico y no-antitrombótico, jugando un papel muy importante en tres grandes campos en el área de la salud de la mujer:

- Profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) durante el embarazo y puerperio.
- Complicaciones vasculares gestacionales (CVG) y trombofilia conocida.
- Técnicas de reproducción asistida (TRA) y trombofilia conocida.

Uno de los grandes avances en la obstetricia y que ha irrumpido en el mundo de la hematología es la posible asociación entre trombofilia y el desarrollo de CVG. Las CVG relacionadas con trombofilia incluyen: *abortos de repetición, retraso del crecimiento intrauterino, abruptio placentae, preeclampsia/eclampsia y feto muerto intraútero*, que complican más del 5% de todos los embarazos y son causa importante de mortalidad materna y morbilidad y mortalidad perinatal.

Sin embargo, los diversos estudios de casos y controles publicados hasta la fecha han mostrado resultados contradictorios respecto a las trombofilias hereditarias y los resultados adversos del embarazo, y los ensayos controlados aleatorios son insuficientes. Por lo que aún no se ha conseguido establecer ninguna relación causal⁶.

Efecto antitrombótico de las HBPM

Las HBPM son el antitrombótico de elección durante el embarazo, tanto para la profilaxis como el tratamiento de la ETV. Las razones de ello son: no atraviesan la barrera placentaria, son fáciles de dosificar, presentan menor riesgo de sangrado, mejor biodisponibilidad, mayor vida media, dosis más predecible y un mejor perfil de seguridad en cuanto al desarrollo de osteoporosis y trombopenia, en relación a la Heparina no fraccionada (HNF).

Efecto no antitrombótico de las HBPM

Existe una relación feto-materno-placentaria de cuyo equilibrio a nivel del sistema hemostático y del sistema inflamatorio dependerá que se produzca el implante embrionario y fetal adecuado. Un desequilibrio a cualquier nivel de este complejo proceso dará lugar a las llamadas CVG y puede dar lugar también a un fallo de implantación en los procesos de reproducción asistida.

La placenta es un órgano con circulación materna y fetal. El embarazo depende de una invasión adecuada del trofoblasto en la vasculatura uterina y del mantenimiento de la circulación uteroplacentaria. Un estado de hipercoagulabilidad, materna o fetal, como la trombofilia materna, parece que magnifica la respuesta inflamatoria materna y una activación del factor tisular, y otros factores, que conlleva a una insuficiencia materno-placentaria o una disminución del trofoblasto u otras alteraciones, que suponen el desarrollo de las CVG.

La capa decidual del útero desempeña un papel crucial en la prevención de la hemorragia durante la implantación, placentación y la tercera etapa del parto. Este hecho se confirma en la hemorragia asociada a condiciones obstétricas marcadas por decidua ausente o alterada, como por ejemplo, el embarazo ectópico y la placenta ácreta. Por el contrario, el factor de tejido decidual también puede promover la intensa hipofibrinogenemia y coagulación intravascular diseminada observada en el abruptio placentae⁵.

Existe evidencia biológica in vitro, con placenta humana y no-humana, de los efectos de la heparina y especialmente de la HBPM, sobre el implante del embrión y el desarrollo de la placenta y de la circulación materno-placentaria

tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Dichas evidencias demuestran un efecto beneficioso de la HBPM sobre la hemostasia placentaria imprescindible para un buen implante y una adecuada placentación^{1,2}; las cuales podrían interactuar con distintos factores implicados en la implantación y el desarrollo fetal.

- **Efecto pro-hemostasia placentaria**

El equilibrio perfecto de la hemostasia placentaria es imprescindible para la implantación y desarrollo del embrión. Se ha demostrado que los trofoblastos ejercen un papel modulador sobre mecanismos como la activación del factor tisular en la sangre de la interfase maternoplacentaria, así como sobre la activación de otros factores relacionados con la coagulación, como la trombomodulina, el receptor de la proteína C activada, el inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI), etc. Ello implica que cualquier acción a nivel del trofoblasto por parte de las HBPM podría modificar su efecto sobre la hemostasia placentaria³. Se ha demostrado la capacidad de las HBPM de aumentar la expresión del factor de crecimiento epidérmico unido a la heparina (HBEGF) que se expresa en la placenta y que está relacionado con una correcta invasividad del trofoblasto, y de la transformación de las arterias espirales, procesos que llevan a una correcta hemostasia placentaria².

- **Efecto modulador del sistema inmunológico materno placentario**

- La HBPM tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad excesiva del sistema del complemento, con disminución de la adhesión leucocitaria y menor daño tisular. La HBPM se une a la familia de las selectinas en la superficie de células como los trofoblastos, y ello conlleva que se liberen menos citoquinas, que son las responsables del aumento del efecto inflamatorio en diferentes complicaciones como la preeclampsia y además está íntimamente relacionado con la capacidad de adhesión e invasividad del trofoblasto. La inhibición del complemento, disminuye la lisis celular, por ejemplo de los trofoblastos, y por tanto, mejora la decidualización de la placenta con una mejora del proceso de placentación.

- La HBPM tiene efecto inhibitorio sobre las citoquinas proinflamatorias inducidas por liposacáridos (TNF- α , interleuquinas 6, 8 y 1 β)² modulando la respuesta inflamatoria.

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS EN EL EMBARAZO

Las trombofilias constituyen un grupo variado de trastornos relacionados con la coagulación que están asociados con una predisposición a eventos trombóticos. Por lo general se deben a una delección genética o alteración de una proteína funcional en la cascada de coagulación. Estos estados hipercoagulables pueden ser tanto hereditarios como adquiridos. Las trombofilias hereditarias más comunes incluyen:

- Mutación factor V Leiden (FVL G1691A)
- Mutación del gen de la protrombina (G20210A)
- Deficiencia de la proteína C (DPC)
- Deficiencia de la proteína S (DPS)
- Deficiencia de antitrombina III (AT)
- Mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

Las trombofilias adquiridas incluyen aquellas que están asociadas con los anticuerpos antifosfolípido, generalmente con los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. La hiperhomocisteinemia (homocisteína plasmática elevada en ayunas) puede ser hereditaria o adquirida.

Estos trastornos han sido estrechamente asociados con la ETV. Sin embargo, un número de publicaciones recientes los ha relacionado también con eventos obstétricos adversos tales como la restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal intraútero, la preeclampsia grave de inicio temprano y el desprendimiento de placenta.

Factor V Leiden

El Factor V activado es una proteína de la cascada de la coagulación que funciona en conjunto con el factor X activado para convertir directamente la protrombina en trombina. Una forma mutante específica de esta proteína, el *factor V Leiden*, es resistente a la inactivación, lo que lleva a mayores cantidades de factor V activado, más formación de trombina y, por tanto, un estado de hipercoagulabilidad. Aunque su forma heterocigota es la trombofilia hereditaria más común, su prevalencia sigue siendo baja en la población general. Menos de 0.3% de estas pacientes heterocigotas tendrá un TEV en el embarazo⁵. En cuanto a los resultados fetales adversos, recientes revisiones de la literatura han determinado que las portadoras de FVL G1691A tienen un mayor riesgo relativo de aborto recurrente (OR 1,52, IC 95% 1.6-2.19 y OR 2.02, IC 95% 1,60-2,55)^{7,8}. Sin embargo, la red de unidades de Medicina Materno-Fetal (MFM) también hizo hincapié en un bajo riesgo absoluto (4,2%) de la pérdida del embarazo en mujeres con FVL G1691A⁸. No existe una asociación significativa entre FVL G1691A y preeclampsia, CIR o desprendimiento de la placenta. Sin embargo, un estudio de casos y controles publicado en 2010 por Rogers BB et al, a pesar de que confirma la falta de asociación con el desprendimiento de placenta, encontró un aumento de los factores que inducen hipoxia en las placentas de madres con FVL en comparación con las madres controles.⁹ Las directrices actuales están de acuerdo en que la evidencia es insuficiente para recomendar el cribado para el factor V Leiden en mujeres con resultados adversos del embarazo.⁶

Protrombina

La *mutación del gen de la Protrombina G20210A* es la segunda trombofilia hereditaria más común, sólo superada por el factor V Leiden heterocigoto. La forma mutada provoca una deficiencia en la trombina, con un aumento resultante en la concentración de protrombina en el plasma. La incidencia de TEV con la protrombina G20210A es baja, con un riesgo absoluto de menos de 0,5% para heterocigotas protrombina G20210A y de 2-3% en homocigotas. En cuanto al aborto recurrente, en una revisión de la literatura realizada por Bradley et al en 2012, sugiere que las mujeres con esta mutación tienen el doble de probabilidades de tener abortos recurrentes en comparación

con las mujeres controles (OR 2,07; IC del 95%: 1,59 a 2,7), pero la red MFM no determinó ninguna asociación en su estudio de casos y controles y los metaanálisis publicados^{7,8,10}. Existe un consenso entre todas las revisiones publicadas de la literatura que no existe asociación entre la protrombina G20210A y la preeclampsia o fetos pequeños para la edad gestacional (PEG). Un estudio ha sugerido una correlación con el desprendimiento de la placenta, pero la mayoría no han encontrado ninguna correlación⁶. En consecuencia, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no recomienda el cribado de la protrombina G20210A en mujeres con antecedentes de resultados adversos del embarazo⁵.

Deficiencia de Proteína C y Proteína S

La proteína S y la proteína C activada, en combinación, son necesarias para la activación de los factores V y VIII. Por lo tanto, una deficiencia en cualquiera de estas proteínas puede resultar en un estado de hipercoagulabilidad. La prevalencia de estos trastornos es sólo del 0,2-0,3% en la población general. Aunque el riesgo de TEV durante el embarazo, ya sea con deficiencia de estas proteínas es de hasta un 7% en presencia de una historia personal o familiar de TEV, el riesgo absoluto en ausencia de tal historia es del 0,1% y del 0,1-0,8%, respectivamente⁵. Ningún estudio ha encontrado una asociación entre el DPC o DPS y el aborto precoz, CIR o desprendimiento de la placenta. En una revisión de la literatura publicada en 2002 que incluyó sólo de 3 a 5 estudios se encontró un mayor riesgo de preeclampsia con DPC (OR 21,5; IC 4,4-414,4) y DPS (OR 12,7; IC 4,0-39,7), con un riesgo absoluto del 1,4% y 12,3%, respectivamente. El mismo estudio sugirió un aumento de muertes fetales entre los que tienen DPS (OR 16,2; IC 5,0-52,3), con un riesgo absoluto de 6%¹¹. Sin embargo, debido al pequeño número de estudios con relativamente pocos participantes, el ACOG actualmente no recomienda el cribado para el DPS o DPC en las mujeres con antecedentes de resultados adversos del embarazo⁵.

Deficiencia de Antitrombina

La antitrombina es una pequeña proteína que inactiva tanto el factor Xa como la trombina, y sirve como un regulador de la formación de coágulos. Esta rara deficiencia en esta proteína da lugar a coagulopatía grave, con elevado riesgo trombótico. El embarazo puede aumentar el potencial trombogénico de la deficiencia de antitrombina sustancialmente, aunque el riesgo es mucho menor en ausencia de antecedentes personales o familiares. Las mujeres gestantes con deficiencia de antitrombina III de hecho, tienen un mayor riesgo de muerte embrionaria y muerte fetal en comparación con las que no presentan dicho déficit. Sin embargo, debido a la baja prevalencia (1 de 2500), la detección no se recomienda en aquellos embarazos con una pérdida fetal anterior. Los estudios de observación de sus efectos sobre otros resultados adversos del embarazo se desconocen debido también a la baja prevalencia^{5,6}.

Mutación de la MTHFR

MTHFR es una de las tres enzimas esenciales para el metabolismo del ácido fólico y es responsable de convertir directamente la homocisteína en metionina. Una mutación en esta enzima puede causar elevación de los niveles de homocisteína. La homocigosis para las mutaciones de la MTHFR es la causa más común de hiperhomocisteinemia, que puede resultar en un estado de hipercoagulabilidad en el endotelio y se ha asociado históricamente con el aborto recurrente; pero su relación con la trombosis es sólo teórica. Datos recientes sugieren que niveles elevados de homocisteína son un factor de riesgo débil de ETV y que se debe combinar con otras trombofilias para presentar un riesgo significativo⁶. Las dos mutaciones más frecuentes son: ***MTHFR C677T*** y ***A1298C***.

Los datos existentes sugieren una ausencia de correlación con preeclampsia, CIR o DPPNI. El ACOG y la red MFM han determinado que los datos son insuficientes para determinar cualquier tipo de correlación^{9,12,13}. En consecuencia, el ACOG no recomienda el cribado de MTHFR para mujeres con cualquier antecedente de resultado fetal adverso o antecedente de ETV.

TROMBOFILIAS Y COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES

No se puede establecer un vínculo causal definitivo entre trombofilias hereditarias y las CVG. La mayoría de los estudios disponibles son pequeños estudios de casos y controles y de cohorte sobre poblaciones heterogéneas, con frecuencia contradictorios y con potenciales sesgos de información⁵.

➤ ***Pérdida fetal***

Mientras que los metaanálisis y un estudio de cohorte retrospectivo han revelado una asociación entre trombofilias hereditarias y aborto del primer trimestre¹⁴⁻¹⁷, los estudios de cohorte prospectivos no han encontrado dicha asociación.

La red MFM identificó 134 mujeres que eran heterocigotas para el factor V Leiden entre 4.885 mujeres embarazadas, y no se observó un aumento en la incidencia de pérdida fetal¹⁸. Tampoco observaron ningún aumento del riesgo de pérdida fetal para las portadoras de la mutación del gen de la protrombina G20210A¹⁹. Lissalde-Lavigne et al, realizaron un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 32683 mujeres, y encontraron que los pacientes con FVL y mutación del gen de la protrombina tenían más riesgo de aborto después de la semana 10 de embarazo¹⁷. Y en un estudio observacional, realizado en el Hospital Universitario de Nimes (Francia), en el que participó este último autor, se demostró que las mujeres heterocigotas o conjuntamente heterocigotas para la mutación FVL o mutación del gen de la protrombina con tres abortos inexplicables consecutivos antes de las 10 semanas, tenían una tasa de aborto recurrente espontáneo similar a las mujeres sin trombofilia con este mismo antecedente (13/93 [14%] frente a 92/480 [19,2%]); Sin embargo, cuando los embarazos evolucionaban, las mujeres con trombofilias tenían tasas de muerte fetal estadísticamente más altas (8,8% frente a 2,3%)²².

➤ ***Preeclampsia***

La asociación entre preeclampsia y trombofilias es controvertida. No hay pruebas suficientes para concluir que las trombofilias hereditarias se asocian con un mayor riesgo de preeclampsia⁵.

En un metaanálisis publicado en 2006 por Robertson et al, en el que 25 estudios (n=11183) estudiaron el riesgo de preeclampsia asociado a trombofilia, se observó que el riesgo de preeclampsia se asociaba significativamente con heterocigotos para el FVL (OR 2,19; IC 95% 1,46-3,27), heterocigotos para la mutación del gen de la protrombina (OR 2,54; IC 95% 1,52-4,23) y MTHFR homocigotos (OR 1,37; IC 95% 1,07-1,76). Sin embargo al restringir el análisis al riesgo de preeclampsia grave, sólo se obtuvo una OR de 2,04 (IC 95%; 1,23-3,36)²³.

Sin embargo, el ACOG en 2010, publica un estudio en el que participaron 5188 mujeres, en el que se evaluaron los resultados adversos del embarazo en gestantes portadoras de la mutación del gen de la protrombina en comparación con gestantes controles. Los resultados obtenidos no demostraron ninguna asociación entre dicha mutación y la aparición de preeclampsia¹⁹.

➤ **Restricción del crecimiento intrauterino**

Múltiples estudios de casos y controles, cohortes y revisiones sistemáticas de estudios no han podido detectar una asociación significativa entre factor V Leiden y la presencia de un feto CIR. Se demostró una falta similar de asociación entre la mutación de la protrombina G20210A y la restricción del crecimiento fetal. Un estudio de casos y controles entre 493 recién nacidos con restricción del crecimiento fetal y 472 controles, no encontró ninguna asociación entre la restricción del crecimiento fetal y el factor V Leiden, mutación de la protrombina G20210A, o mutaciones MTHFR⁵.

➤ **Desprendimiento de placenta**

En general, no hay pruebas suficientes para establecer una relación entre la trombofilia y desprendimiento de la placenta. Un análisis de cohorte prospectivo del factor V Leiden, protrombina G20210A, y el resultado del embarazo no encontró asociación con el desprendimiento de la placenta. Sin embargo, un meta-análisis de estudios de casos y controles informó una asociación entre la mutación homocigota y heterocigota del FVL, la mutación heterocigota del gen de la protrombina G20210A y el desprendimiento de la placenta.

El Estudio Hordaland sobre homocisteína encontró una asociación entre el desprendimiento de la placenta y la hiperhomocisteinemia mayor de 15

micromoles / L, pero esta asociación fue mínima para la homocigosis del polimorfismo C677T MTHFR y desprendimiento de la placenta⁵.

¿QUÉ PACIENTES SON CANDIDATOS PARA LA DETECCIÓN DE TROMBOFILIAS?

El cribado de trombofilias en el embarazo es controvertido, siendo útil sólo cuando los resultados afecten al manejo del embarazo y a la toma de decisiones, y no es útil en situaciones en las que ya está indicado el tratamiento de otros factores de riesgo.

La ACOG sólo considera el cribado en las siguientes situaciones clínicas⁵:

- Antecedentes personales de tromboembolismo venoso que se asoció con un factor de riesgo no recurrente (por ejemplo, fracturas, cirugía e inmovilización prolongada). El riesgo de recurrencia entre las mujeres embarazadas tratadas con estos antecedentes y una trombofilia fue del 16% (OR, 6,5; IC 95%, 0,8-56,3).
- Un familiar de primer grado con antecedentes de trombofilia alto riesgo.

En otras situaciones, no se recomienda de forma rutinaria. El cribado de trombofilias hereditarias en aquellas mujeres que han sufrido abortos recurrentes, preeclampsia, CIR o desprendimiento de la placenta no se recomienda porque no está claro si la terapia anticoagulante reduce la recurrencia ya que no hay evidencia suficiente de una asociación causal. Sin embargo, la detección de anticuerpos antifosfolípidos puede ser apropiada en pacientes que experimentan pérdida fetal.

UTILIDAD DE LA HEPARINA EN GESTANTES CON TROMBOFILIA Y ANTECEDENTES DE CVG

Se han realizado diferentes investigaciones clínicas donde se ha evidenciado que la introducción de la HBPM en mujeres con trombofilia como fármaco antitrombótico, mejoraba los malos antecedentes obstétricos asociados a trombofilia hereditaria y adquirida. Si bien existe controversia, pues otros estudios no han mostrado resultados concluyentes^{20,21}, hay que

decir que en las últimas investigaciones, basadas en estudios y opiniones de expertos, la HBPM se ha presentado como un fármaco con posible acción en las CVG y otros problemas de fertilidad como los fallos de implantación.

En 2011, Kupfermanc y colaboradores, investigaron el efecto de la HBPM sobre la incidencia de resultados adversos en mujeres con trombofilia y CVG anteriores y demostraron que la incidencia total de resultados adversos fue del 7% en el grupo de gestantes tratadas con HBPM frente al 55% en el grupo control ($p=0.0001$)²⁴.

Por otro lado, en una Revisión Cochrane publicada en 2013, se demuestra una reducción significativa de la recurrencia de preeclampsia, CIR, éxitus fetal o parto pretérmino en aquellas gestantes que asociaban aborto recurrente + CVG y que realizaron tromboprofilaxis con HBPM en comparación con aquellas gestantes que recibieron placebo²⁵.

Sin embargo recientemente, en un ensayo multinacional (TIPPS) publicado en Noviembre de 2014 por Rodger et al, consistente en un ensayo aleatorio que comparaba el uso de dalteparina frente a placebo, en gestantes con antecedentes de CVG, se concluyó que la dalteparina profiláctica no reduce la incidencia de pérdida del embarazo o complicaciones mediadas por la placenta en gestantes con trombofilia de alto riesgo²⁶.

Una de las últimas revisiones realizadas sobre este tema, publicada en la revista British Journal of Haematology en Noviembre de 2014, concluye que las diferencias en el diseño de los estudios, la dificultad para reclutar pacientes y las limitaciones metodológicas, todavía dejan el papel exacto de HBPM durante el embarazo en las enfermedades mediadas por la placenta, sin respuesta. Afirma además, que los resultados de estudios de mayor calidad no son compatibles con el uso de HBPM para la prevención de recurrencias en pacientes con antecedentes de complicaciones no severas. Un posible beneficio podría considerarse en la prevención de complicaciones graves recurrentes (aparición temprana de preeclampsia, DPPNI importante, CIR severo o pérdida fetal por encima de la semana 20)²⁸.

En nuestro país, hospitales como el Clinic de Barcelona, en su protocolo sobre tromboprofilaxis empírica en gestantes con malos antecedentes

obstétricos, actualizado en Febrero de 2014, insta a tromboprofilaxis con HBPM + aspirina 100mg/día en aquellas gestantes que presenten²⁷:

- ≥ 2 pérdidas gestacionales de primer o de segundo trimestre con estudio completo (que descarte la presencia de alteración cromosómica)

+

- ≥ 1 CVG asociada (Preeclampsia < 34 semanas y/o CIR < 34 semanas y/o DPPNI y/o exitus fetal previo)

El **proyecto TEAM** (trombosis en el ámbito de la mujer), es un estudio observacional de cohortes multicéntrico, en el que participan más de 60 centros españoles. Lleva en marcha desde 2009 e incluye a pacientes de forma prospectiva en el registro. Los criterios de inclusión son: pacientes con trombosis secundaria a tratamiento hormonal o embarazo, con CVG, fallos de implantación y mujeres con trombofilia que reciban o no profilaxis durante el embarazo o TRA. Tiene como objetivo primario el estudio del tratamiento o profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo, terapias hormonales o TRA; así como el manejo de las CVG. Los resultados preliminares del proyecto parecen indicar que el uso de heparina disminuye la incidencia de CVG. Aun así, el estudio continúa en marcha para aumentar el número de casos y confirmar los hallazgos encontrados.

Sin duda, es necesario seguir realizando investigación clínica en estos campos, apoyados con la investigación básica de los mecanismos de acción de los efectos no-antitrombóticos de la HBPM (que puedan ser dosis-dependientes, heparina-dependiente, etc.), que ayuden a mejorar el tratamiento de estas complicaciones obstétricas de una manera más dirigida a cada patología y/o personalizada.

CONCLUSIONES

- Las gestantes con trombofilia hereditaria tienen un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a los cambios asociados al embarazo en varios factores de coagulación.
- Varios estudios han demostrado una asociación entre algunos tipos de trombofilia y resultados adversos del embarazo, pero el riesgo absoluto es pequeño y varía considerablemente de unos estudios a otros.
- La mayoría de los grandes estudios de cohortes prospectivos no han podido establecer una asociación consistente entre trombofilias hereditarias y los resultados adversos del embarazo en las poblaciones de bajo riesgo.
- El cribado de trombofilias hereditarias en mujeres con antecedentes de aborto recurrente o no recurrente, muerte fetal intrauterina, desprendimiento de placenta, preeclampsia o feto anterior con restricción del crecimiento intrauterino, no se recomienda.
- No hay suficiente evidencia que demuestre que la administración de HBPM es eficaz para mejorar el resultado del embarazo en gestantes con malos antecedentes obstétricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Ippolito S, Santamaría A, Veglia M, Tersigni C, Di Simone N. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci.* 2011 Jul;18(7):602-13
2. Tersigni C, Di Simone N, Santamaría A, Castellani R, Marana R. In vitro evidences of heparin effects in embryo im plantation and trophoblast development. *Reprod Sci.* 2012; 19(5): 454-462.
3. Sood R, Kalloway S, Mast AE, Hillard CJ, Weiler H. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. *Blood.* 2006; 107(8):3173-80.
4. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparina para las mujeres embarazadas con trombofilia adquirida o heredada (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
5. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):706-17
6. William B. Davenport, William H. Kutteh. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review of Screening Patterns and Recommendations. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2014; 41(1): 133-44
7. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, et al. Can factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: results from a targeted evidence-based review. *Genet Med.* 2012; 14(1):39–50.
8. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010; 7(6):e1000292.
9. Rogers BB, Momirova V, Dizon-Townson D, et al. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13(5):341-7.

10. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010; 115(1):14-20.
11. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):6-14
12. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347(1):19–25.
13. Nurk E, Tell GS, Refsum H, et al. Associations between maternal methylenetetrahydrofolato reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med* 2004; 117(1):26–31.
14. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901–8.
15. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91:700–11.
16. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74:1196–9.
17. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducchi JP, et al. 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; 3:2178–84.
18. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 2005; 106:517–24.

19. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2010; 115:14–20.
20. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009 Feb; 36(2):279-87.
21. Middeldorp S. Low-molecular-weight heparins have no place in recurrent miscarriage: debate--for the motion. *Thromb Res.* 2011 Feb;127 Suppl 3:S105-9
22. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014; 123(3):414-21.
23. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171–96.
24. Kupfermanc MJ, Rimon E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gazmu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,* August 2011; 24(8): 1042–1045.
25. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul. 24; 7:CD006780
26. Rodger MA, Hague W, Kingdom J et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *The Lancet,* Nov 2014; 384: 1673-83.
27. Ferrer L, Gómez O, Creus M, Figueras F, Reverter C. Protocolo de Tromprofilaxis empírica en pacientes con malos antecedentes

- obstétricos. Hospital Clinic de Barcelona. 2014 (acceso 29 de Diciembre de 2014). Available at:www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/protocolos
28. Duffett L, Rodger M. (2014), LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *British Journal of Haematology*. doi: 10.1111/bjh.13209