



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“DIFERENCIAS HISTOPATOLÓGICAS EN LAS
PLACENTAS DE PACIENTES TRATADAS POR
TROMBOFILIA DURANTE EL EMBARAZO”**

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ANDREA ALICIA OLGUÍN ORTEGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. HUGO BUSTOS LÓPEZ

PROFESOR ADJUNTO:

DR. GABRIEL ROJAS POCEROS

ASESOR DE TESIS:

DR. CARLOS NAVARRO MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Javier Elizalde González

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

American British Cowdray Medical Center I. A. P.

Dr. Hugo Bustos López

Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia

American British Cowdray Medical Center I. A. P.

Dr. Gabriel Rojas Poceros

Profesor Adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia

American British Cowdray Medical Center I. A. P.

Dr. Carlos Navarro Martínez

Asesor de Tesis

American British Cowdray Medical Center I. A. P.

Dr. Christian Sánchez Castrillo

Asesor Metodológico

American British Cowdray Medical Center I. A. P.

AGRADECIMIENTOS

A veces nuestra propia luz se apaga y es reencendida por la chispa de otra persona. Cada uno debemos estar agradecidos con aquellos que han encendido esa llama interna.

Albert Schweitzer

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Marco Teórico.....	4
a. La placenta	4
b. Trombofilias.....	7
c. Cambios histopatológicos en la placenta asociados a trombofilia.....	12
d. Efecto del tratamiento de trombofilia en las complicaciones perinatales e histología placentaria	14
4. Planteamiento del problema	16
5. Justificación.....	16
6. Objetivo.....	16
7. Hipótesis.....	16
8. Material y métodos.....	16
8.1 Tipo de estudio.....	17
8.2 Universo y muestra de estudio.....	17
8.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	17
8.4 Procedimiento a seguir.....	18
8.5 Variables.....	18
8.6 Análisis estadístico.....	19
9. Aspectos éticos.....	19
10. Resultados.....	20
11. Discusión.....	23
12. Conclusiones.....	26
13. Bibliografía.....	27
14. Anexos.....	31
14.1 Ficha de recolección.....	31
14.2 Cuadros de resultados.....	32

1. RESUMEN

El crecimiento placentario normal y su función son cruciales para un crecimiento y desarrollo adecuado del embrión y el feto. Se han encontrado lesiones placentarias asociadas a trombofilia, pero no existe una lesión placentaria única o específica para coagulopatía, sin embargo se han reportado mayores tasas de aborto de repetición, óbito, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento placentario en estas pacientes.

OBJETIVO: Determinar si existe un menor porcentaje de lesiones histopatológicas en las placentas de pacientes tratadas con por trombofilia durante el embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, de cohorte transversal, retrolectivo, controlado. Se revisaron 265 expedientes del período de octubre del 2003 a diciembre del 2006. Se identificaron 26 pacientes con trombofilia documentada previa a su embarazo, tratadas con heparina, ácido acetil salicílico y prednisona. Se recabaron dos grupos controles de pacientes, por conveniencia y de manera secuencial. El primer grupo consiste en 26 pacientes de fertilización in vitro (FIV) por factor tubario o masculino, sanas, que recibieron tratamiento con heparina, ácido acetil salicílico y prednisona y un tercer grupo de pacientes sanas sin tratamiento.

RESULTADOS: Se obtuvieron tres grupos de estudio de 26 pacientes cada uno. El 30.8% de las pacientes del grupo de trombofilia tuvieron más de tres abortos tempranos ($p < .001$). En el grupo de trombofilia la Md de las semanas de gestación fue de 36.3, en el grupo de FIV fue 38.1 y en el grupo de sanas fue de 38.2 con una $p < .001$. Dentro de las complicaciones perinatales, el 30.8% de las pacientes con trombofilia, el 19.2% de las pacientes de FIV y el 3.8% de las sanas presentaron enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (p vs. sana 0.010). El grupo de trombofilia tuvo un peso placentario en gramos de 411(Md), el grupo de FIV 438 y el de sanas 480 con una p 0.019, el diámetro del cordón umbilical en mm en el grupo de trombofilia fue de 10, en el grupo FIV 11 y el de sanas de 13, p de 0.003. Los trombos intervallosos se encontraron en 23.1% de las pacientes con trombofilia, 7.7% de FIV y 0% de las sanas (p 0.020). Se presentó fibrina intervallosa masiva en 50% de las pacientes con trombofilia, 7.7% de las pacientes con FIV y 3.8% de las sanas ($p < 0.001$).

Las calcificaciones de vellosidades de anclaje se presentaron en 38.5% de las pacientes trombofílicas, 19.2% de las de FIV y 3.8% de las sanas (p 0.008). En cuanto al número de lesiones se encontró en el grupo de trombofilia Md 1.5 (1°-2°), en el de FIV 0.5 (0°-2°) y en el de sanas 0 (0°-1°) con una $p < 0.001$.

CONCLUSIONES: Las pacientes con trombofilia tienen un mayor porcentaje de lesiones placentarias previamente descritas a pesar del tratamiento. En aquellas pacientes sanas que tuvieron la misma exposición de medicamentos no se encontraron las mismas lesiones, lo que excluye que el tratamiento sea el responsable por las lesiones encontradas.

2. Introducción

El embarazo es un estado hipercoagulable que conlleva a un riesgo aumentado de trombosis durante la gestación. Las mujeres con trombofilia pueden tener un riesgo aún mayor de trombosis y complicaciones vasculares en la placenta. Se han asociado tanto trombofilias adquiridas como hereditarias con alteraciones vasculoplacentarias.

La placenta es el medio de comunicación que existe entre la madre y el feto. Alteraciones cualquier punto de la circulación materna puede resultar en lesiones placentarias. Se han descrito diversos resultados adversos asociados a trombofilia y trombosis de la placenta como aborto de repetición, óbito, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento placentario.

Varios estudios sugieren que la profilaxis antitrombótica puede mejorar los resultados obstétricos. Estos tratamientos mejoran la microcirculación placentaria y disminuyen la tasa de complicaciones.

3. Marco Teórico

La placenta

La placenta es un órgano hemocorial que conecta al feto con la madre por la implantación intersticial en el endometrio, que se ha diferenciado a decidua por el efecto dominante de la progesterona durante el embarazo [1].

Las blastómeras destinadas a formar la placenta se pueden identificar como trofoectodermo en la periferia del blastocisto 5 días después de la concepción. Hacia el décimo día, los trofoblastos que invaden han formado dos capas distintas: la capa interna compuesta de citotrofoblasto y la capa externa de sinciciotrofoblasto [2]. El citotrofoblasto que penetra más allá de la capa de sinciciotrofoblasto asume la línea celular de citotrofoblasto extraveloso. Estas células invaden el estroma uterino y tiene dos funciones: preferentemente localizar y rodear las ramas distales de la circulación de la arteria uterina y la comunicación con la madre vía endócrina para promover la circulación al sitio de implantación y mediar las respuestas maternas de adaptación al embarazo. Las columnas de citotrofoblasto más proximales son penetradas centralmente por el mesoderma extraembrionario, en donde los vasos fetoplacentarios se forman por vasculogénesis [3], ya que aparecen vacuolas en el sinciciotrofoblasto para formar un sistema de lagunas. La placenta en desarrollo consiste en un sistema lacunar, la placa coriónica y la cubierta trofoblástica [4].

Las vellosidades primarias están compuestas de sinciotrofoblasto y citotrofoblasto, las cuales aumentan en diámetro y longitud. La invasión de las vellosidades primarias por células mesenquimatosas derivadas del disco embrionario dan como resultado las vellosidades secundarias. Un mayor grado de diferenciación de las células mesenquimatosas en capilares convierte las vellosidades secundarias en terciarias. Los vasos de las vellosidades se interconectan entre ellas y se conectan con el corazón del embrión a través de vasos que se diferencian del mesénquima del corion y de el tallo que conecta. Este tallo, entre el embrión y la placenta contiene el alantoides y los vasos umbilicales y se fusiona con el tallo del saco vitelino para formar el cordón umbilical. Terminando la quinta semana de gestación la finalización del desarrollo de la red arteriocapilar-venosa en las vellosidades y la contracción del corazón embrionario resulta en una verdadera circulación embriónica y vellosa [4].

La transición al segundo trimestre es marcada por la vascularización de las vellosidades en desarrollo. Estas estructuras comprenden vellosidades terciarias no diferenciadas en la semana 12, pero se transforman en vellosidades de tallo que conducen la sangre fetal a elaboradas vellosidades que son capaces de intercambio de gases y nutrientes a través de las vellosidades terminales. Se crean nuevas vellosidades terciarias derivadas de las vellosidades intermedias inmaduras, que representan la zona de crecimiento del árbol vellosa. Los macrófagos placentarios proveen factores para el crecimiento y la remodelación de los vasos estromales [3].

Mientras el feto alcanza viabilidad a las 24 semanas de gestación, existe un cambio gradual que enfatiza la formación de vellosidades terminales capaces de intercambiar gases y nutrientes. El paso crucial es la diferenciación de las vellosidades intermedias inmaduras a vellosidades intermedias maduras. La angiogénesis fetoplacentaria es crucial para un desarrollo placentario exitoso[3].

El crecimiento placentario normal y su función son cruciales para un crecimiento y desarrollo adecuado del embrión y el feto. Alteraciones en la morfología y funcionalidad de la placenta pueden llevar a un resultado obstétrico adverso y a efectos deletéreos en la madre y el hijo más adelante [5]. La placenta es la interfase entre la madre y el feto en desarrollo y sirve como el conducto mediante el cual los nutrientes y productos de desecho se transfieren entre ellos. El aporte de oxígeno y sustratos es dependiente de un desarrollo normal del aporte vascular a través de las arterias espirales y la circulación placentaria fetal [4].

La sangre materna tiene contacto directo con el trofoblasto en dos lugares; en las arterias espirales que alimentan la placenta y en el espacio intervilloso dónde ocurre el intercambio gaseoso. Existen factores trombogénicos que pueden cruzar la membrana interhemal como los anticuerpos antifosfolípidos IgG que se transportan a la circulación fetal [6].

Trombofilias

El término trombofilia se usa para describir una anormalidad de laboratorio que incrementa la tendencia a un tromboembolismo venoso. Las anormalidades trombofílicas pueden ser adquiridas o heredadas [7]. Las trombofilias se asocian a abortos recurrentes, óbito, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia. En trombofilias adquiridas como en el síndrome antifosfolípidos los anticuerpos interactúan con la cascada de coagulación a nivel placentario [8].

La pérdida del equilibrio entre los factores procoagulantes y los factores anticoagulantes puede ser hereditaria o adquirida. Aunque el estado protrombótico es sistémico, la trombosis ocurre localmente [7]. Los desórdenes hereditarios incluyen deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, mutaciones genéticas de factor V Leiden, gen de protrombina G20210A y la variante termolábil de metileno tetrahidrofolato reductasa C677T, niveles elevados de factor VIII:C [9]. Los principales estados trombofílicos adquiridos incluyen síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia, cáncer, embarazo, el uso de anticonceptivos orales, trombocitopenia inducida por heparina, enfermedad de Behcet y enfermedad inflamatoria intestinal [10].

La frecuencia de varios estados hipercoagulables en pacientes no seleccionados que presentan trombosis venosa varía del 1 al 25%. Las trombofilias no confieren igual riesgo de trombosis. El factor V y la mutación del gen de protrombina 20210 A, los dos factores de riesgo de mayor prevalencia confieren un incremento modesto del riesgo de trombosis, aproximadamente de 3 a 7 veces. Las deficiencias heterocigotas de antitrombina, proteína C y S se consideran en general factores de mayor riesgo. La deficiencia de antitrombina y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son probablemente el mayor factor de riesgo [7].

Deficiencia de antitrombina

La frecuencia de deficiencia de antitrombina sintomática se estima que es de 1 en 2000. Tiene un patrón hereditario es autosómico dominante. No se ha reportado de forma homocigota, porque se cree es incompatible con el desarrollo fetal normal. Existen dos tipos, el tipo I es cuantitativo, medido por los ensayos antigénicos y funcionales. El tipo II es cualitativo, los niveles plasmáticos de antitrombina son normales. La antitrombina inactiva el factor Xa y la trombina al formar un complejo estable con cada uno de ellos. Los pacientes con evidencia de deficiencia de antitrombina tienen evidencia de la activación continua de factor X y la formación de trombina, aún cuando están clínicamente asintomáticos [7].

Mutación del factor V de Leiden

Es el defecto trombofílico heredado más común y se encuentra aproximadamente en 20% de los pacientes que tienen tromboembolismo venoso y en 5% de la población caucásica. Es una mutación puntual del gen que codifica para el factor de coagulación V, causado por un reemplazo de arginina por glutamina en el sitio de unión de la proteína C, haciendo que el factor V sea más resistente a la inactivación por este anticoagulante fisiológico [11].

Deficiencia de proteína C y S

La deficiencia de proteína C o S resulta en una pérdida de la capacidad de inactivar el exceso de factor VIIIa y Va, los dos factores más importantes que regulan la amplificación de la cascada de coagulación. La deficiencia homocigota de proteína C causa trombosis letales en los niños [7].

Hiperhomocisteinemia (HHC)

La hiperhomocisteinemia puede ser causada por factores genéticos o ambientales. La HHC genética es causada por una deficiencia de cistation beta-sintetasa o 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Los factores ambientales que afectan los niveles de homocisteína son la ingesta reducida de folato, vitamina B12 y B6, ingesta aumentada de metionina, tabaquismo, ingesta de cafeína, falla renal, deficiencia

tiroidea y el uso de metotrexate, anticonvulsivos, ciclosporina o esteroides [12]. La homocisteína puede inhibir la expresión de trombomodulina y la activación de proteína C, así como suprimir la expresión endotelial de heparán sulfato, llevando a un estado de hipercoagulabilidad [7]. La HHC se asocia con una razón de probabilidades de 2.5 para tromboembolismo venoso [13].

Factor VIII:c

Los niveles elevados de factor VIII:c por arriba de la percentila 75 de plasmas normales ha demostrado ser un factor de riesgo para tromboembolismo venoso. Por arriba de la percentila 90 presenta un riesgo 5 veces mayor de presentar un primer episodio de trombosis venosa profunda [14].

Inhibidor del Activador de Plasminógeno 1 (PAI-1)

Los inhibidores del activador de plasminógeno son proteasas serinas inhibitoras, conocidas como serpinas, que incluyen diversas funciones incluyendo coagulación, fibrinolisis y migración celular [15]. La región promotora de este gen contiene al menos dos partes de alelos conocidos como 4G y 5G, estos incrementan cinco veces los niveles circulantes de PAI-1 en pacientes homocigotos. Es relativamente común e incrementa de forma moderada el riesgo de tromboembolismo, pérdida recurrente del embarazo, preeclampsia y parto pretérmino [16].

Mutación del gen de protrombina

Una mutación de arginina por guanina en la posición de nucleótido 20210 en el gen de protrombina se asocia con un aumento de la incidencia de trombosis venosa. La prevalencia de esta mutación en la población general es de 2.3% [17]. Conlleva a un nivel normal de la proteína, pero con niveles promedio de factor II inactivado mayores, que es el supuesto mecanismo del estado protrombótico [11].

Factor XIII Factor estabilizante de la fibrina

Este factor se encuentra en el plasma y las plaquetas, pero sólo en cantidades muy pequeñas y se necesitan cantidades muy pequeñas para formar enlaces cruzados de fibrina. La deficiencia de este factor se ha relacionado con trastornos hemorrágicos severos diagnosticados al nacimiento, La alteración estructural del dominio V34L se ha relacionado con trombofilia, aborto de repetición e infertilidad masculina [18].

Mutación del antígeno plaquetaria humano 1 (HPA-1)

Es un factor de riesgo independiente para trombosis coronaria. Se localiza en la glicoproteína plaquetaria GPIIb/IIIa, que comparte el receptor con el fibrinógeno. El polimorfismo de HPA-1 corresponde a la sustitución de un solo aminoácido y es relativamente común [16].

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF)

El SAAF es un desorden autoinmune definido por la presencia de rasgos clínicos característicos y niveles específicos de anticuerpos antifosfolípidos. Los anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico se asocian con una serie de problemas médicos incluyendo trombosis arterial y venosa, trombocitopenia autoinmune, pérdidas fetales y complicaciones perinatales [19].

Estos anticuerpos pueden aumentar la unión de protrombina a la superficie de células endoteliales cultivadas, algunos anticuerpos inhiben la función de la proteína C activada y algunos otros actúan en contra de la heparina y heparán sulfato, que inhiben la neutralización dependiente de heparina de trombina por AT. Se han descrito múltiples mecanismos se asocian a la patogénesis de la trombofilia en este síndrome [7]. Los eventos trombóticos ocurren en 30% de los pacientes con este síndrome y 12% de los pacientes presentan únicamente pérdidas fetales [20].

Cambios histopatológicos en la placenta asociados a trombofilia

Se han encontrado lesiones placentarias asociadas a trombofilia, siendo la necrosis isquémica con depósito de sustancia fibrinoide basal, depósitos masivos de fibrina perivillositaria y la trombosis arterial de troncos villositarios los más comunes [21]. No existe una lesión placentaria única o específica para coagulopatía [6]. Debido a que el embarazo es un estado hipercoagulable adquirido, las mujeres con trombofilia pueden

presentarse con síntomas clínicos de complicaciones vasculares por primera vez durante el embarazo o en el período postparto [23].

Alteraciones cualquier punto de la circulación materna puede resultar en las siguientes lesiones placentarias:

1. Hipoplasia distal vellosa resultante de disminución de la perfusión arterial y/o drenaje venoso obstruido que se manifiesta histológicamente como aumento de los *nudos sinciciales*.
2. *Fibrina intervellosa aumentada* resultante de estasis circulatoria materna. En algunas pacientes se puede distinguir *depósito masivo de fibrina perivellosa* también conocida como *infarto del piso materno*.
3. El *infarto vellosa* resulta de la oclusión trombótica completa de una arteria espiral remodelada anormalmente, si ésta arteria se rompe puede llevar a una *hemorragia retroplacentaria*.
4. La hipovolemia fetal se puede manifestar clínicamente como oligohidramnios y se expresa en la placenta como un cordón umbilical delgado (menor a 8 mm).
5. La disminución crónica de la perfusión fetoplacentaria puede llevar a la conclusión temprana de la vellogénesis terminal resultando en hipoplasia distal vellosa y bajo peso placentaria [6].

En el estudio de Stone [23], en dónde se realizaron biopsias de lecho placentario y se estudiaron con inmunohistoquímica se concluyó que los mecanismos inflamatorios en el lecho placentario pueden contribuir a las complicaciones de SAAF. Igualmente, existen diversos estudios que demuestran que no hay una anormalidad histopatológica característica de pacientes tratadas por trombofilia y una historia obstétrica pobre, pero son más comunes las enfermedades útero-placentarias [24,25]. Sikkema et al. en su estudio [26] concluyen que las lesiones placentarias trombóticas e inflamatorias asociadas con preeclampsia temprana y/o RCIU no son más frecuentes en las mujeres trombofílicas comparadas con mujeres sin trombofilia o hiperhomocisteinemia.

Efecto del tratamiento de trombofilia en las complicaciones perinatales e histología placentaria

Dado que la trombosis útero-placentaria es un rasgo común de los embarazos complicados por RCIU, preeclampsia severa, desprendimiento placentario y pérdida fetal en mujeres con trombofilia, la profilaxis con heparina se ha ofrecido como tratamiento para prevenir complicaciones del embarazo recurrentes. La lógica para este acercamiento es que la administración de heparina disminuirá las lesiones vasculares y la generación de trombina, por lo tanto reduciendo la trombosis en la circulación útero-placentaria [15].

En el estudio de Riyazi el tratamiento con heparina de bajo peso molecular combinado con aspirina en las mujeres embarazadas con trombofilia e historia de preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, en su embarazo subsecuente, obtuvieron productos con mayor peso al nacimiento [27].

Bowles hizo una revisión sobre trombopprofilaxis, en el que dividen a las pacientes trombofílicas en alto, mediano y bajo riesgo de acuerdo al defecto trombofílico específico e historia personal y familiar para tromboembolismo venoso. Las mujeres con alto riesgo de trombosis venosa deben recibir tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante el embarazo y 6 semanas postparto o si es apropiado a largo plazo [28].

Dos estudios aleatorizados de pacientes con SAAF demostraron que dosis profilácticas subcutáneas de heparina combinada con aspirina de dosis baja mejoran significativamente la tasa de nacimiento (80%) comparada con aspirina sola (40%)

Existen diversos artículos que demuestran el efecto favorable en el resultado obstétrico en pacientes con trombofilia tratadas con heparina y ácido acetil salicílico. Las pacientes trombofílicas tratadas con heparina tuvieron productos con mayor peso al nacer que en embarazos previos y los embarazos no se asociaron a preeclampsia de inicio temprano o RCIU [15,27]. En el estudio de Paidas se encontró que la administración de heparina no fraccionada, enoxaparina o dalteparina se asoció con una reducción de los resultados perinatales adversos en un 80% si se excluían las pérdidas del primer trimestre [31].

4. Planteamiento del problema

¿Existen diferencias histopatológicas en las placentas de pacientes tratadas por trombofilia durante el embarazo?

5. Justificación

Alteraciones en la morfología y funcionalidad de la placenta pueden llevar a un resultado obstétrico adverso. Existen diversas lesiones histopatológicas placentarias asociadas a trombofilia, aunque no existe una patognomónica. El estudio de estas lesiones y su asociación a estas complicaciones, nos puede llevar a un mejor entendimiento y tratamiento de las pacientes con diagnóstico de trombofilia.

6. Objetivo

Determinar si existe un menor porcentaje de lesiones histopatológicas en las placentas de pacientes tratadas con por trombofilia durante el embarazo.

7. Hipótesis

Las pacientes tratadas por trombofilia tienen un menor porcentaje de lesiones histopatológicas placentarias.

8. Material y Métodos

8.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, de cohorte transversal, retrolectivo, controlado, de placentas estudiadas histopatológicamente de pacientes con diagnóstico de trombofilia.

8.2 Universo y muestra de estudio

Todas las pacientes obstétricas atendidas consecutivamente en la clínica Ginecología y Reproducción Humana de octubre de 2003 a diciembre de 2006. El grupo de estudio consiste en las placentas de pacientes con algún tipo de trombofilia documentada previa a su embarazo, tratadas con heparina, ácido acetilsalicílico y prednisona. El grupo control consiste en placentas de pacientes sanas con el mismo tratamiento por fertilización in vitro debido a factor tubario o masculino y un grupo de placentas de pacientes sanas sin tratamiento. El muestreo se realizó de manera no aleatoria, por conveniencia secuencial.

8.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión de aquellas pacientes con diagnóstico de trombofilia previo a su embarazo, en tratamiento con heparina, ácido acetilsalicílico y prednisona, con reporte de histopatología placentaria. El primer grupo control consiste en el mismo número de pacientes sanas, con el mismo tratamiento por fertilización in vitro debido a factor masculino o tubario. Todas las pacientes de fertilización in vitro recibieron heparina, prednisona y ácido acetilsalicílico durante 35 o 36 semanas de la gestación y estradiol

en dosis de 6 mg al día durante 10 días y progesterona 600 mg al día durante 10 semanas. El segundo grupo de pacientes control es de pacientes sanas sin tratamiento. Se excluirán a todas aquellas pacientes en las que se sospecha trombofilia, pero no existe evidencia de la misma, también aquellas que no completaron el tratamiento, aquellas pacientes con diagnóstico de corioamnionitis y embarazos múltiples.

8.4 Procedimiento a seguir

Se revisaron 265 expedientes de la clínica Ginecología y Reproducción Humana, de pacientes obstétricas consecutivas en el período de octubre del 2003 a diciembre del 2006. Se identificaron 26 pacientes con trombofilia documentada previa a su embarazo, tratadas con heparina, ácido acetil salicílico y prednisona. Se recabaron dos grupos controles de pacientes, por conveniencia y de manera secuencial. El primer grupo consiste en 26 pacientes de fertilización in vitro por factor tubario o masculino, sanas, que recibieron tratamiento con heparina, ácido acetil salicílico y prednisona y un tercer grupo de pacientes sanas sin tratamiento.

8.5 Variables

Variable independiente: Presencia de trombofilia

Variables asociadas: Uso de Heparina, ácido acetil salicílico y prednisona

Variable dependiente: Cambios histopatológicos de la placenta, complicaciones anteparto.

8.6 Análisis estadístico

Se empleó para el análisis estadístico el programa SPSS versión 10 para Windows. Se utilizaron variables numéricas de tipo nominales y escalares.

Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la muestra. Las variables numéricas escalares se resumen con mediana e intervalo intercuartilar [Md (25°-75°)]. Se define la mediana como el valor que deja a cada lado la mitad de los valores de la muestra, el intervalo intercuartilar son los valores que se incluyen entre las percentilas especificadas. Las variables nominales se resumen en frecuencias y porcentajes.

Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis para analizar las variables numéricas escalares. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson para analizar las variables numéricas nominales, y cuando el valor esperado en alguna celdilla era menor a 5 se utilizó prueba exacta de Fisher.

Se consideró un nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0.05$

9. Aspectos éticos

Es un estudio observacional, de cohorte, retrospectivo que no repercute en el resultado clínico de las pacientes. Al no realizarse tratamientos de experimentación, el presente estudio no tiene implicaciones éticas.

10. Resultados

Se obtuvieron tres grupos de estudio de 26 pacientes cada uno. En el grupo de trombofilia 19.2% de las pacientes tuvieron FIV y en el grupo de FIV el 100%. Dentro del grupo de trombofilia el 27% de las pacientes tenían más de un tipo de trombofilia. De las 26 pacientes 11.5% tenían mutación de Factor V de Leiden, 65.4% tenían síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 34.6% tenían hiperhomocisteinemia por mutación de MTHFR, 3.8% tenía HPAI-1, 15.4% tenía PAI-1 y 23.1% tenía mutación de factor XIII.

Las pacientes con trombofilia múltiple tuvieron una Md (25°-75°) de número de gestas de 3 (2-5) y las pacientes de trombofilia múltiple de 1 (2-4) con p de 0.12. De las pacientes con trombofilia única tenían una Md (25°-75°) de semanas de gestación de 37.2 (36-38), en cambio las pacientes con trombofilia múltiple tuvieron 36 (33.2-36.1) con una p de 0.025. La EHIE se presentó en 42.9% de las pacientes con trombofilia única y 26.3% de las pacientes con trombofilia múltiple, además el 14.3% de las pacientes con trombofilia única y 15.8% de las trombofilias múltiples presentaron RCIU. Ninguna paciente con trombofilia presentó DPPNI y sólo una paciente (5.3%) con trombofilia múltiple presentó un óbito.

Del grupo de pacientes con trombofilia la Md de número de gestaciones fue de 3, en el grupo de FIV fue de 3 y en el grupo de sanas es de 2 (p 0.16). El porcentaje de pacientes con nacimiento de un producto vivo previo en el grupo de trombofilia fue de 69.2%, en el grupo de FIV de 61.5% y en el grupo de sanas de 69.2% (p 0.79).

El 30.8% de las pacientes del grupo de trombofilia tuvieron más de tres abortos tempranos, en cambio no hubo tales en el grupo de FIV y de sanas (p <.001). El 11.5% de las pacientes trombofílicas tuvo un aborto tardío, el 3.8% de las pacientes de FIV lo tuvieron y 0% de las sanas (p 0.15). Sólo hubo una muerte perinatal en el grupo de trombofilia (p 0.36).

En el grupo de trombofilia la Md de las semanas de gestación fue de 36.3 (35.6°- 37.3°), en el grupo de FIV fue 38.1 (37.2° - 38.5°) y en el grupo de sanas la Md fue de 38.2 (37.3°-39.2°) con una p <.001.

Dentro de las complicaciones perinatales, el 30.8% de las pacientes con trombofilia, el 19.2% de las pacientes de FIV y el 3.8% de las sanas presentaron EHIE (p vs. sana 0.010), el 15.4% de las pacientes con trombofilia, 7.7% de las pacientes de FIV y 3.8% de las pacientes sanas tuvieron RCIU (p vs. sana 0.17). Ninguna paciente del grupo de trombofilia, el 11.5% de las pacientes de FIV y el 7.7 % de las pacientes sanas

presentaron DPPNI (p vs. sana 0.24) y sólo se presentó un óbito en el grupo de trombofilia (p vs. sana 0.5).

Respecto a las características de la placenta, el grupo de trombofilia tuvo un peso placentario en gramos de 411 (321°-485°) Md (25°-75°), el grupo de FIV 438 (390°-516°) y el de sanas 480 (430°-534°) con una p 0.019, el diámetro del cordón umbilical en mm en el grupo de trombofilia fue de 10 (10°-12°), en el grupo FIV 11 (10°-14.5°) y el de sanas de 13 (12°-15°) con p de 0.003. Dentro de las lesiones placentarias encontramos que infarto placentario presentaron 19.2% del grupo de trombofilia, 11.5% de FIV y 3.8% de las sanas (p 0.222), los trombos intervillosos se encontraron en 23.1% de las pacientes con trombofilia, 7.7% de FIV y 0% de las sanas (p 0.020). Se presentó fibrina intervillosa masiva en 50% de las pacientes con trombofilia, 7.7% de las pacientes con FIV y 3.8% de las sanas (p < 0.001). El infarto vellosos se presentó en 7.7% de las pacientes de trombofilia, 3.8% de las pacientes de FIV y de las sanas (p 0.768). El aumento de nudos sinciciales se encontró en 19.2% de las pacientes trombofílicas y 15.4% de las pacientes de FIV y sanas (p 0.919). Las calcificaciones de vellosidades de anclaje se presentaron en 38.5% de las pacientes trombofílicas, 19.2% de las de FIV y 3.8% de las sanas (p 0.008). En cuanto al número de lesiones se encontró en el grupo de trombofilia Md 1.5 (1°-2°), en el de FIV 0.5 (0°-2°) y en el de sanas 0 (0°-1°) con una p < 0.001.

11. Discusión

En el presente estudio se compararon las lesiones histopatológicas que previamente han sido asociadas a trombofilia con dos grupos controles. El primer grupo control estaba formado por pacientes sanas, en tratamiento por fertilización in vitro por factor masculino o tubario, que recibieron heparina, ácido acetil salicílico y prednisona durante la mayor parte de la gestación. El segundo grupo control estaba formado por pacientes sanas, sin tratamiento. A pesar del tratamiento establecido, se encontraron un mayor porcentaje de lesiones que previamente se han descrito asociadas a trombofilia como los trombos intervillosos (p 0.020), fibrina intervillosa masiva ($p < 0.001$) y además se encontró un mayor porcentaje de calcificaciones de vellosidades de anclaje (p 0.008).

En cuanto al peso placentario se encontró un menor peso placentario en las pacientes trombofílicas con una p de 0.019. El diámetro de cordón también fue menor en las pacientes con trombofilia en comparación con las pacientes de FIV y las sanas (p 0.003), sin embargo hay que considerar que la mediana de semanas de gestación también fue menor, pudiendo influir esto en el peso placentario y el diámetro del cordón.

Existen diversos estudios que concluyen que no hay lesiones histopatológicas placentarias características de trombofilia, pero si son más comunes las complicaciones por enfermedades vasculoplacentarias [24,26,32]. El presente estudio pretendía demostrar si existen diferencias histopatológicas que se puedan atribuir únicamente al

tratamiento o si en realidad están asociadas al estado trombofílico. El grupo ideal para comparar estas pacientes sería uno de pacientes con trombofilia sin tratamiento, dado que esto no es ético, se compararon con un grupo de pacientes sanas que recibieron los mismos medicamentos por otro motivo.

Como limitantes del estudio podemos observar que no todas las pacientes recibieron la misma dosis de prednisona o de heparina. No se compararon las diferencias histopatológicas entre estos subgrupos ya que no había diferencia estadística entre ellos. Tampoco se estudió la presencia de trombofilia fetal, ya que algunas de las pacientes incluidas tenían trombofilia hereditaria, no se consideró el factor fetal dentro del estudio.

Los hallazgos de este estudio son limitados ya que se trata de un grupo muy pequeño de pacientes, pero establecen que a pesar del tratamiento sigue habiendo una mayor incidencia de lesiones histopatológicas y que además son múltiples. Posiblemente estos cambios sigan presentándose a pesar del tratamiento, ya que no encontramos estas alteraciones en el grupo de pacientes sanas que recibieron heparina, prednisona y ácido acetil salicílico. Además se encontró al igual que en los demás estudios que no hay una lesión patognomónica de trombofilia.

En este estudio se encontraron diferencias histopatológicas con significancia estadística y en cuanto a complicaciones perinatales, se encontró únicamente al comparar el grupo de trombofilia con el de sanas una mayor incidencia de EHIE con

una p de 0.010, sin embargo era esperado encontrar una mayor proporción de complicaciones por patología vascular útero-placentaria. La única muerte fetal del grupo de estudio se presentó dentro del grupo de trombofilia, en específico de una paciente con múltiples trombofilias

Es necesario en un futuro examinar los mecanismos por los que estas complicaciones se presentan para poder tener un mejor entendimiento de estas patologías y alentar el estudio histopatológico de las placentas cuando esté indicado [33].

12. Conclusiones

Las trombofilias se asocian con resultados perinatales adversos por patología vascular útero-placentaria. Los resultados obtenidos en el presente estudio nos indican que las pacientes con trombofilia tienen un mayor porcentaje de lesiones placentarias previamente descritas a pesar del tratamiento. En aquellas pacientes sanas que tuvieron la misma exposición de medicamentos no se encontraron las mismas lesiones, lo que excluye que el tratamiento sea el responsable por las lesiones encontradas.

13. Bibliografía

1. Rudolph, Colin D., Rudolph, Abraham M., Hostetter, Margaret K., Lister, George, Siegel, Norman J.; Rudolph's Pediatrics (21st Edition); McGraw-Hill, 2003
2. Gabbe: Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies, 4th ed., Copyright © 2002
3. Chaddha, S., Viero S., Huppertz B.; Kingdom, J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2004;9:357-69
4. Yee khong T.; Placental vascular development and neonatal outcome. *Seminars in neonatology* 2004;9:255-63
5. Huppertz B, Burton G, Cross JC, Kingdom JC. Placental morphology: from molecule to mother -- a dedication to Peter Kaufmann -- a review. *Placenta*. 2006 Apr;27 Suppl A:S3-8. Epub 2006 Mar 15
6. Redline R; Thrombophilia and placental pathology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; Vol 49. No 885-889, 2006
7. Leung, L. ACP Medicine. Chapter XIV Thrombotic disorders. Web MD Professional Publishing. 2005
8. Brenner, B. Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 443-456
9. Santis, M., Cavaliere, A.F., Straface, G., Di Gianantonio, E. Caruso, A. Inherited and acquired thrombophilia : Pregnancy outcome and treatment. *Reproductive Toxicology* 22 (2006) 227-233.
10. Dentali, F., Crowther, M. Acquired thrombophilia during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 375-388.

11. Coppens, M., Kaandorp, SP., Middeldorp, S. Inherited Thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 357-374.
12. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 114 (2001) 512-28
13. Ridker, PM; Hennekens, CH; Selhub, J; et al. Interrelation of hyperhomocysteinaemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 95 (1997) 1777-82.
14. Koster, T.; Blann, AD.; Briet, E.; et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Blood* 88 (1996) 3698-703.
15. Paidas, M., Ku D., Langhoff-Roos, J., et. Al; Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcome : Screening and Management : *Semin Perinatol* 29 : 150-163 2005
16. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Falt G and Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 340 (1997) 1584-89.
17. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemostat* 78 (1998) 706.
18. 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* 77 (2002) 342-47
19. ACOG Practice Bulletin. Antiphospholipid syndrome. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 68 ; November 2005

20. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Euro-Phospholipid Project Group. *Arthritis Rheum* 46 (2002) 1019.
21. L'Herminé-Coulomb, A. ; Examen du Placenta ; EMC-Gynecologie Obstétrique. 2 (2005) 242-260
22. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood* 2004 ; 103(11) :4003-9.
23. Stone S, Pijnenborg R, Vercruysse L, Poston R, Khamashta MA, Hunt BJ, Poston L. The placental bed in pregnancies complicates by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta* 27 (2006) 457-67
24. Sebire NJ, Backos M, Gaddal E, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 101 (2003) 258-63.
25. Mousa H, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome ? *Human Reproduction* 15 (2000) 1830-33
26. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, Valk HW, Nikkels PGJ. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 23 (2002) 337-42
27. Riyazi,N., Leeda, M., Vries J., et.al ; Low-Molecular-weight Heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophiia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction : a preliminary study. *European Journal of Obstetrics & gynecology and Reproductive Biology* 80(1998) 49-54.
28. Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 17 (2003) 471-89.

29. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 174 (1996) 1584-9.
30. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 314 (1997) 253-7
Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 174 (1996) 1584-9.
31. Paidas,MJ, Ku DH, Arkel YS : Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 31 :783-805, 2004
32. Mousa H, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Human Reproduction* 15 (2000) 1830-33
33. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E, Peevy K, Clark B , et al. Practice guideline for examination of the placenta : developed by the Placental Pathology Practice Guideline Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 121 (1997) 449-76.

13. Anexos

13.1 Ficha o instrumento de recolección de la información

Número de expediente _____ **Gesta** _____
Nacimiento de producto vivo previo Si _____ No _____
≥3 abortos tempranos (menos de 12 semanas) Si _____ No _____
≥1 aborto tardío (mayor a 12 semanas) Si _____ No _____
Mortalidad perinatal Si _____ No _____
Semanas de gestación _____
Reproducción asistida Si _____ No _____ Tipo _____

Trombofilia

1. Factor V Leiden
2. Factor II mutante
3. Resistencia APC
4. Deficiencia de proteína C
5. Deficiencia de proteína S
6. Deficiencia de antitrombina
7. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
8. Hiperhomocisteinemia
9. Enfermedad de Behcet
10. HPA 1
11. PAI 1
12. Factor XIII
13. Beta fibrinógeno

Complicaciones anteparto

1. EHIE
2. RCIU
3. Desprendimiento placentario
4. Óbito
5. Ninguna

Peso placentario _____ **Diámetro de cordón umbilical** _____ **Lesión placentaria** _____

1. Infarto Placentario
2. Trombos intervillosos
3. Depósito masivo de fibrina perivillosa
4. Infarto vellosos
5. Nudos sinciciales aumentados
6. Hipoplasia distal vellosa
7. Calcificaciones de vellosidades de anclaje
8. Cambios múltiples

Uso de heparina no fraccionada Si _____ No _____ Dosis _____

Uso de heparina de bajo peso molecular Si _____ No _____ Dosis _____

Uso de ácido acetil salicílico Si _____ No _____ Dosis _____

Uso de prednisona Si _____ No _____ Dosis _____

Uso de vitamina C Si _____ No _____ Dosis _____

13. 2 Cuadros de resultados

Grupo	Trombofilia	FIV	Sanas	P
Número de pacientes	26	26	26	
Gesta -Mediana (percentila 25 y75)	3 (2,3)	3(2,3)	2(1,3)	0.16*
Nacimiento de producto vivo previo	18 (69.2%)	16 (61.5%)	18 (69.2%)	0.79 ∞
Aborto temprano ≥ 3	8 (30.8%)	0	0	<.001 ∞
Aborto tardío ≥ 1	3 (11.5%)	1 (3.8%)	0	0.15 ∞
Mortalidad perinatal	1 (3.8%)	0	0	0.36 ∞
Semanas de gestación –Mediana (percentila25 y 75)	36.3 (35.6,37.3)	38.1 (37.2, 38.5)	38.2 (37.3-39.2)	<.001*
FIV	5 (19.2%)	26(100%)	0 (0%)	<.001 ∞

*Kruskal-Wallis Test

∞ Pearson Chi Square

Grupo	Trombofilia	FIV	Sanas	p Trombofilia vs. FIV	p Trombofilia vs. sana
EHIE	8 (30.8%)	5 (19.2%)	1 (3.8%)	0.262 ϕ	0.010 ϕ
RCIU	4 (15.4%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0.334 ϕ	0.175 ϕ
DPPNI	0 (0%)	3 (11.5%)	2 (7.7%)	0.118 ϕ	0.245 ϕ
Óbito	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.500 ϕ	0.500 ϕ

ϕ Prueba exacta de Fisher

	Trombofilia	FIV	Sana	p
Peso placentario en gramos mediana (percentila 25 y 75)	411 (321, 485)	438 (390,516)	480 (430,534)	0.019*
Diámetro del cordón umbilical en mm mediana (percentila 25 y 75)	10 (10,12)	11 (10,14.5)	13 (12,15)	0.003*
Infarto placentario	5 (19.2%)	3 (11.5%)	1 (3.8%)	0.222 ∞
Trombos intervellosos	6 (23.1 %)	2 (7.7%)	0 (0%)	0.020 ∞
Fibrina intervellosa masiva	13 (50%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)	<0.001 ∞
Infarto vellosos	2 (7.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0.768 ∞
Aumento de nudos sinciciales	5 (19.2%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	0.919 ∞
Hemorragia multifocal	0 (0%)	1 (3.8%)	2 (7.7%)	0.353 ∞
Microcalcificaciones focales	5 (19.2%)	5 (19.2%)	8 (30.8%)	0.522 ∞
Calcificaciones de vellosidades de anclaje	10 (38.5%)	5 (19.2%)	1 (3.8%)	0.008 ∞
Número de cambios Mediana (percentila 25 y 75)	1.5 (1,2)	0.5 (0,2)	0 (0,1)	<0.001 *

*Kruskal-Wallis Test

∞ Pearson Chi Square

φ Prueba exacta de Fisher

	Trombofilia Única	Trombofilia Múltiple	p
Número de pacientes	19 (73%)	7 (27%)	
Gesta -Mediana (percentila 25 y75)	3 (2,5)	1 (2,4)	0.120 δ
Semanas de gestación –Mediana (percentila25 y 75)	37.2 (36,38)	36 (33.2, 36.1)	0.025 δ
EHIE	3 (42.9%)	5 (26.3%)	0.36φ
RCIU	1 (14.3%)	3 (15.8%)	0.713φ
DPPNI	0 (0%)	0 (0%)	
Óbito	0 (0%)	1 (5.3%)	0.73φ

δ Mann-Whitney test

φ Prueba exacta de Fisher

Tipo de trombofilia

Tipo de trombofilia	N
Única	19 (73%)
Múltiple	7 (27%)
Factor V Leiden	3 (11.5%)
Síndrome antifosfolípidos	17 (65.4%)
Hiperhomocisteinemia	9 (34.6%)
HPA1	1 (3.8%)
PAI1	4 (15.4%)
Factor XIII	6 (23.1%)