



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Heparina de Bajo Peso Molecular
para la prevención de complicaciones
derivadas de la insuficiencia
placentaria en las pacientes de riesgo
sin trombofilia

Miriam Bella Bustamante

Directores: Elisa Llurba Olivé y Lluís Cabero Roura

Departamento Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Vall d'Hebron

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA

Heparina de bajo peso molecular para la prevención de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en pacientes de riesgo sin trombofilia.

TESIS DOCTORAL

Directores

Prof. Lluís Cabero Roura

Catedrático de Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

Dra. Elisa Llurba Olivé

Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

Presentada por la licenciada Miriam Bella Bustamante para optar al grado de Doctora
en Medicina y Cirugía

El estudio HOPPE (HOPPE-trial: EC10-205) es una beca de Ministerio de Ciencia e innovación, en la convocatoria del año 2010, de Ensayo Clínicos no Comerciales, IP Lluís Cabero Roura.

Estudio aprobado por la Agencia Española y Europea del Medicamento

RETICs 16/0022 titulada RED MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO (SAMID) (Instituto de Salud Carlos III dentro de las REDES TEMÁTICAS DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA (RETICS)

ÍNDICE

1. Introducción	7
1.1. Repercusiones insuficiencia placentaria	7
1.2. Detección factores de riesgo de la insuficiencia placentaria	25
1.3. Prevención de la insuficiencia placentaria	33
2. Justificación del estudio	41
3. Hipótesis	43
4. Objetivos	45
5. Material y métodos	47
5.1. Población a estudio	47
5.2. Criterios de exclusión	49
5.3. Aleatorización	50
5.4. Seguimiento	51
5.5. Diagrama esquemático del ensayo	54
5.6. Criterios de retirada de los sujetos	54
5.7. Notificación de efectos adversos	55
5.8. Variables a analizar	56
5.9. Análisis estadístico	57
6. Resultados	59
6.1. Resultados estadísticos por intención de tratar	61
6.2. Resultados estadísticos por protocolo	69
6.3. Análisis en función de criterio de inclusión	80
6.4. Análisis en función de tratamiento con AAS	90
7. Discusión	99
7.1. Pacientes con antecedentes obstétricos desfavorables	99
7.2. Pacientes con riesgo de preeclampsia detectado en screening 1T.....	112
7.3. Limitaciones del estudio	114
7.4. Futuras líneas de trabajo	115
8. Conclusiones	117
9. Bibliografía	119

1. INTRODUCCIÓN

Se define insuficiencia placentaria al proceso patológico que impide un correcto aporte de oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento. Se debe a la ausencia de transformación de las arterias espirales maternas en un sistema de alta capacitancia y baja resistencia independiente del control vasomotor materno. Este proceso de transformación se produce al invadir las células del trofoblasto dichas arterias y sustituir las células endoteliales en todo el espesor de la decidua. Este mecanismo fisiológico se inicia en el primer trimestre y finaliza entre las 20-24 semanas de gestación¹. Se cree que el déficit de invasión del trofoblasto conduce a la insuficiencia placentaria en menor o mayor grado, aunque las causas por las que se produce este déficit no se conocen con exactitud y probablemente sean de causa multifactorial.

1.1. Repercusiones de la Insuficiencia Placentaria:

1.1.1. Preeclampsia.

La preeclampsia (PE) se definía clásicamente² como el desarrollo de hipertensión y proteinuria en una gestante de más de 20 semanas. En la última guía de la Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología³ publicada sobre el manejo de la preeclampsia se ha dejado de considerar la presencia de proteinuria como condición sine qua non para el diagnóstico. En ausencia de proteinuria, la preeclampsia debe ser considerada cuando se asocia a un cuadro hipertensivo gestacional con sintomatología neurológica (cefalea, tinnitus, fotopsias), digestiva (náuseas, vómitos, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho) o alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticas, plaquetopenia)^{4,5}. La eclampsia es la etapa final de la enfermedad caracterizada por la presencia de convulsiones.

El diagnóstico clínico de preeclampsia representa ya la etapa final de la enfermedad, la causa subyacente del mecanismo fisiopatológico se inicia mucho antes y, por tanto, cuando los tratamientos preventivos pueden tener una cierta eficacia.

La prevalencia de la preeclampsia⁶ varía según las poblaciones estudiadas entre el 0,2-9,2%; 0,2-6,7% en países africanos y en Latinoamérica alcanza el 7,7%, en Asia alcanza hasta el 9,2% y en los países anglosajones se sitúa entre el 2,6-4%.

En nuestro medio la preeclampsia afecta a un 1,2 % de los embarazos⁷, aunque varía entre el 0,4% al 2,8% según las poblaciones. Se calcula que la incidencia de la enfermedad asciende a 8.370.000 casos al año en todo el mundo⁸. Se disponen de medidas terapéuticas paliativas para el control de la tensión arterial y la prevención de las convulsiones. Sin embargo, el único tratamiento efectivo es la finalización de la gestación.

El desarrollo de preeclampsia sigue constituyendo una de las causas principales de mortalidad y morbilidad grave materna y fetal.

En nuestro medio, es la segunda causa responsable de la mortalidad materna y la causa del 15 % de los partos pretérmino⁹, lo que se asocia a un incremento por 5 de la mortalidad perinatal.

1.1.1.1. Criterios Diagnósticos de Preeclampsia (ACOG 2013)²

Tensión arterial	<ul style="list-style-type: none">• PA sistólica > 140 mmHg o PA diastólica > 90 mmHg después de las 20s en dos ocasiones separadas al menos 4 h, en una mujer previamente normotensa• PA sistólica > 160 mmHg o PA diastólica > 110 mmHg, se puede confirmar en pocos minutos para facilitar el tratamiento
<u>Y</u>	
Proteinuria	Presencia de al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• Proteinuria en orina de 24 h > 300 mg, o• Ratio proteína/creatinina > 0.3 mg/dL o• en su defecto proteinuria cualitativa en labstics > 1+

Y en la ausencia de proteinuria, la aparición de hipertensión con la presencia de una de las siguientes alteraciones analíticas	
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> Recuento de plaquetas inferior a 100.000/mL
Insuficiencia renal	<ul style="list-style-type: none"> Concentraciones de creatinina > 1.1 mg/dL o el aumento del doble de las concentraciones de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal
Alteración de la función hepática	<ul style="list-style-type: none"> Elevación de las transaminasas hepáticas al doble de las concentraciones normales
Edema pulmonar	
Síntomas cerebrales o visuales	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea Fotopsias Visión borrosa

1.1.1.2. Criterios de Gravedad de Preeclampsia (ACOG 2013)¹⁰

<ul style="list-style-type: none"> Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o superior en dos ocasiones separadas al menos 4 h mientras la paciente se encuentre en reposo (a menos que antes de este tiempo se haya iniciado tratamiento antihipertensivo) Trombocitopenia (recuento de plaquetas <100, 000/ml) Función hepática deteriorada según lo indicado por concentraciones séricas anormalmente elevadas de las enzimas hepáticas (x2), dolor en hipocondrio derecho persistente o epigastralgia severa refractaria a tratamiento no justificados por diagnósticos alternativos, o ambos Insuficiencia renal progresiva (concentración sérica de creatinina >1,1 mg/dl o una duplicación de la concentración de la misma en ausencia de otra enfermedad renal) Edema pulmonar Trastornos cerebrales o visuales de nueva aparición
--

La modificación de estos criterios diagnósticos se debe a la consideración de la preeclampsia como una entidad sindrómica y progresiva y a la necesidad de control estricto en los casos con una proteinuria leve o sin proteinuria pero con alteraciones analíticas, ya que por el carácter progresivo de la enfermedad, la posibilidad de complicaciones maternas o fetales es alta.

La preeclampsia severa se asocia con una mayor morbimortalidad materna (fallo renal, fallo hepático, coagulación intravascular diseminada, convulsiones, infarto cerebral, edema agudo de pulmón..) y morbimortalidad fetal (retraso de crecimiento con alteraciones hemodinámicas fetales, desprendimiento placentario y muerte perinatal) si la comparamos con la forma leve.

De hecho la mayor parte de las preeclampsias leves (en torno a un 95%) debutan tardíamente a diferencia de lo observado en las formas graves (un 50% antes del término), lo que conlleva un aumento de las complicaciones neonatales asociadas a esta forma severa por la prematuridad⁴.

La preeclampsia de instauración tardía supone un grupo más heterogéneo con marcadores bioquímicos y clínicos distintos que sugieren que la alteración endotelial sistémica responsable de la sintomatología típica no siempre tiene que tener un origen placentario¹¹.

No sólo parecen existir diferencias en cuanto a su fisiopatología, estudios prospectivos han establecido diferencias en el riesgo de enfermedad cardiovascular dependiendo de las semanas de debut de la patología, puesto que, al comparar madres que habían padecido preeclampsia precoz, éstas presentaban un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro que las de debut tardío^{12,13}.

En la preeclampsia tardía la presencia de Índice de Masa Corporal aumentado y otros factores de riesgo cardiovascular como Hipertensión arterial, diabetes o dislipemia suponen indicadores de riesgo más importantes que la presencia de notch bilateral a nivel de las arterias uterinas, más típico de aquellos casos de instauración precoz¹⁴.

Una de las hipótesis que ha cobrado más fuerza en los últimos años considera como una de las bases fisiopatológicas de la preeclampsia tardía, observada en estas mujeres que ya presentan alguna de las características del síndrome metabólico, un fallo en los mecanismos de respuesta al estrés oxidativo en mujeres ya predispuestas.

1.1.1.3. Factores de riesgo de Preeclampsia

Los factores de riesgo de desarrollar PE se pueden estratificar en: relacionados con la pareja, materno-específicos, trastornos maternos preexistentes, factores exógenos y factores relacionados con el embarazo¹⁵.

La presencia de uno u otro factor de riesgo aumenta el riesgo de preeclampsia entre 2 y 4 veces más. En la figura 1 están descritos los factores de riesgo:

<u>Factores de riesgo relacionados con la pareja</u>		
Nuliparidad/Primipaternidad		RR 2,91 (1,28-6,61)
<u>Factores de riesgo materno-específicos</u>		
Historia personal		RR 7,19 (5,85-8-83)
Historia familiar de preeclampsia		RR 2,90 (1,70-4,93)
Edad materna alta	Nulíparas	RR 1,68 (1,23-2,29)
	Múltiparas	RR 1,68 (1,34-2,87)
Intervalo intergenésico corto		OR 1,12 (1,11-1,13)
Técnicas de reproducción asistida		OR 1,78 (1,05-3,06)
<u>Trastornos preexistentes</u>		
Hipertensión crónica	Nulípara	RR 3,4 (2,8-4,1)
	Múltipara	RR 2,0 (1,5-2,8)
Enfermedad renal		variable
Obesidad		RR 2,6 (2,3-2,9)
Diabetes pregestacional	Nulípara	RR 2,1 (1,4-3,0)
	Múltipara	RR 1,4 (0,7-2,8)
Trombofilia:		
Resistencia prot C activada		OR: 1,6 (1,2-2,1)
Déficit proteína S		OR 12,7 (4-39,7)
Síndrome antifosfolípido		RR 9,72 (4,04- 21,75)
Mutación gen protrombina		OR 1,7 (1,2-42,3)
Enfermedad autoinmune		RR 7 (1,1-42,3)
<u>Factores exógenos</u>		
Tabaco		RR 0,68 (0,67-0,69)
Estrés		variable

Factores de riesgo asociados al embarazo

Embarazo múltiple	RR 2,93 (2,04-4,21)
Infección del tracto urinario	RR 1,57 (1,45-1,70)
Anomalías congénitas estructurales	
Hidrops fetal	
Anomalías cromosómicas	
Mola hidatidiforme	

Figura 1: Odds ratio de los factores de riesgo de la historia clínica para el desarrollo de PE.

La preeclampsia es 10 veces más frecuente en el primer embarazo. Este hecho puede explicarse mediante una de las teorías más ampliamente aceptadas sobre la preeclampsia que postula una mala adaptación inmunológica materna a la exposición a antígenos paternos¹⁵. El riesgo si la gestación se ha obtenido por inseminación artificial con semen de donante o tras donación de ovocitos también es elevado. La intervención a este nivel sería difícil puesto que supondría recomendar contracepción, o bien, si ya se ha tenido una gestación anterior normal no cambiar de pareja para futuras gestaciones.

La edad materna por encima de los 40 años duplica el riesgo relativo de padecer Preeclampsia, si bien al analizar de modo estratificado observamos que el riesgo relativo es mayor en las mujeres añosas multíparas que en aquellas que encuentran en su primera gestación (nulíparas RR 1,68 IC 95% 1,23-2,29, multíparas RR 1,68 IC 95% 1,34-2,87)¹⁶.

La presencia de preeclampsia en una gestación anterior supone el factor de riesgo con mayor peso específico, RR 7,19 (IC 95%: 5,87- 8,83), al compararlo con la presencia de antecedentes familiares, RR 2,90 (IC 95%1,70-4,93)¹⁷.

La obesidad es un importante factor de riesgo de desarrollo de importantes complicaciones materno-fetales. Parece que el mecanismo por el cual aumenta el riesgo de aparición de PE está relacionado con el estrés vascular por la circulación hiperdinámica, dislipemia, estrés oxidativo e hiperinsulinemia asociada a la obesidad. El aumento de la obesidad en los países desarrollados probablemente aumentará la

prevalencia de preeclampsia. Un IMC >35 supone cuadruplicar el riesgo de preeclampsia en caso de embarazo (RR 4,39 IC 95% 3,52-5,49).

El hábito tabáquico disminuye entre un 30 y un 40 % el riesgo de aparición de PE presumiblemente por la inhibición de la Interleucina II y el factor de necrosis tumoral mediado por la nicotina¹⁸ y por el aumento demostrado del PIGF sérico en mujeres fumadoras. Sin embargo este efecto beneficioso se ve contrarrestado por el efecto negativo sobre el crecimiento fetal, el riesgo de desprendimiento placentario y el efecto negativo general sobre la salud materna si el hábito persiste durante la gestación¹⁹. Según esto se debe recomendar a todas las gestantes el cese del hábito tabáquico²⁰.

La presencia de hipertensión crónica triplica el riesgo de PE; cuando el debut se da durante la gestación las posibilidades de que sobre ella se superponga una preeclampsia se multiplican por doce, por lo que en estos casos el control llevado a cabo tanto por el profesional como por la propia paciente debe ser muy exhaustivo.

La diabetes pregestacional supone un incremento del riesgo de padecer preeclampsia (la diabetes gestacional también conlleva este aumento de riesgo, pero en menor medida), que dependerá del grado y los niveles glucémicos pregestacionales. El control glucémico óptimo supone una estrategia válida de prevención de preeclampsia²¹.

A pesar de que el cribado de trombofilia (congénita o adquirida) no entra dentro del protocolo de gestación de bajo riesgo sí es necesario su realización a aquellas pacientes con un antecedente personal de preeclampsia y/o retraso de crecimiento de inicio precoz ya que se ha observado que las pacientes que padecen algún tipo de trombofilia presentan mayor riesgo de PE²². En las pacientes en las que sea identificada la presencia de un trastorno trombofílico debe ser valorada la necesidad de tratamiento antitrombótico.

En los casos de síndrome antifosfolípido el riesgo de presentar preeclampsia se multiplica por diez (RR 9,72 IC 95%4,04- 21,75).

En el caso de trastornos autoinmunes el riesgo relativo varía de unas patologías a otras pero se sitúa en torno a un RR 7 (IC 95% 1,1-42,3).

La gestación múltiple incrementa el riesgo de presentar diversos cuadros clínicos que incrementan la morbimortalidad materno-fetal: diabetes gestacional, parto pretérmino, mortalidad perinatal entre otros, se presentan con frecuencia durante el control gestacional. Si bien el parto prematuro es la complicación más frecuente llegando a presentarse en un 30 % de los casos, la preeclampsia se desarrolla con tres veces más frecuencia que en una gestación única con un RR 2,93 (IC 95% 2,04-4,21)²³.

La presencia de infecciones maternas no tratadas y de elevada prevalencia como son la infección urinaria y periodontal también se ha relacionado con un incremento de el riesgo de preeclampsia con RR 1,57 (IC 95% 1,45-1,70) y RR 1,76 (IC 95% 1,43-2,18) respectivamente²⁴.

La presencia de un mayor riesgo de preeclampsia en gestaciones con dotaciones cromosómicas anormales, hidrops de causa no inmune o placentas con degeneración molar parcial o completa se ha reportado en numerosas publicaciones si bien no se dispone de largas series de casos.

1.1.1.4. Fisiopatología de la Preeclampsia:

La preeclampsia se inicia como una enfermedad placentaria provocada por una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales y una falta de reducción de la resistencia vascular fisiológica de la circulación útero-placentaria que provoca una disminución de la perfusión placentaria^{25,26}.

Estudios anatomopatológicos han confirmado que en las placentas de las pacientes con preeclampsia el proceso de placentación no se produce de forma correcta. En estos casos, en el 50-70% de las arterias espirales la invasión trofoblástica está confinada a la parte decidual de los vasos y no se extiende a los segmentos miometriales²⁷. Todo ello conlleva la ausencia de la vasodilatación fisiológica de la gestación en las arteriolas espirales maternas, permaneciendo como vasos de poco calibre y alta resistencia, provocando hipoperfusión útero-placentaria e isquemia placentaria.

Estas alteraciones no son específicas de la PE y también se han descrito en las placentas

de pacientes que desarrollan retraso de crecimiento fetal sin PE.

Una combinación de incompatibilidad inmunológica feto-materna y alteración de los procesos de angiogénesis que tienen lugar en las primeras fases del desarrollo del tejido trofoblástico, además de una alteración y activación del endotelio materno juegan un papel importante.

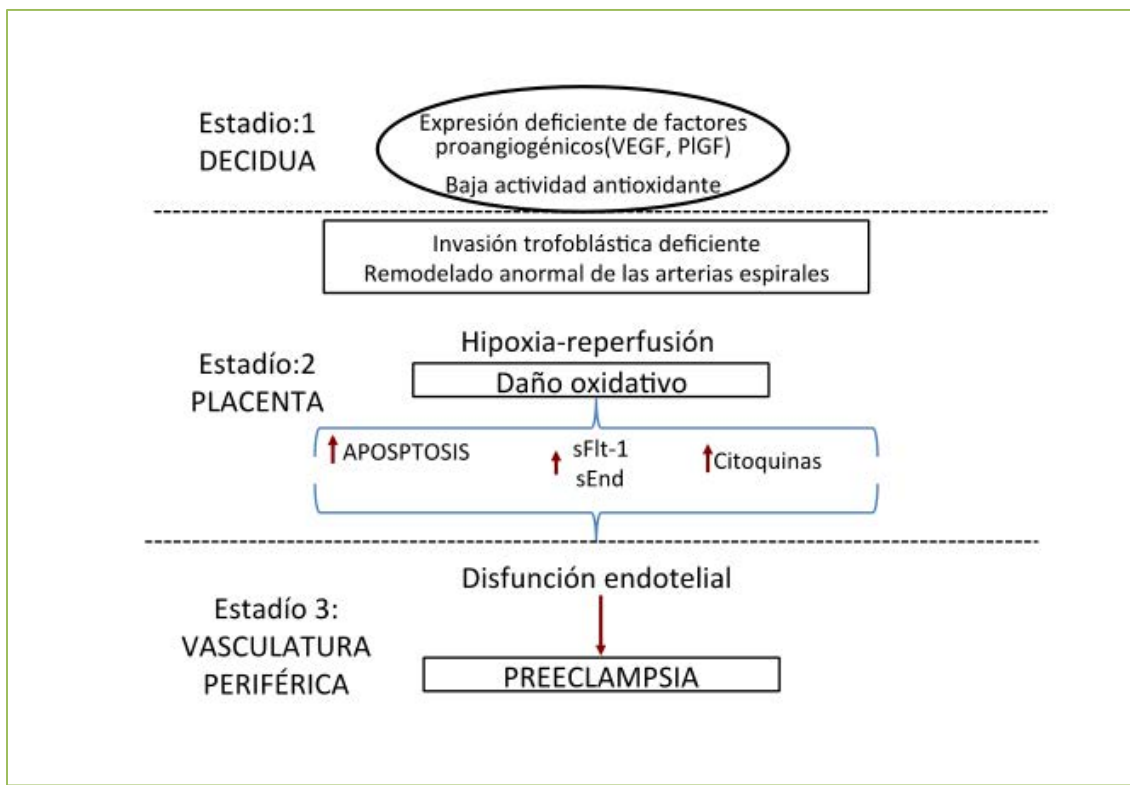
Una vez se produce la isquemia placentaria, se desencadenan una serie de procesos patológicos (producción de radicales libres, disminución de la producción de factores pro-angiogénicos (PIGF), y procesos inflamatorios, de isquemia-reperfusión con la formación de trombos) que empeoran la situación en la placenta.

El fenómeno de insuficiencia placentaria no sólo afecta a la placenta y al feto en crecimiento, sino que se liberan a la circulación materna una serie de factores como son citoquinas inflamatorias, productos de la oxidación de lípidos (MDA), factores antiangiogénicos (sFlt1, endoglin) y partículas del trofoblasto (RNA fetal) que, en aquellas pacientes con una predisposición al daño endotelial, produce una microangiopatía generalizada, que desemboca en los signos y síntomas clínicos de la preeclampsia¹⁵.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que demuestran que la evaluación de la circulación útero-placentaria y la identificación de determinados marcadores en sangre materna podrían ayudarnos a identificar a aquellas pacientes en las que este proceso de placentación se produce de modo anómalo en estadios muy iniciales antes de que estas patologías se hayan expresado clínicamente^{28,29}.

Por lo tanto la teoría fisiopatológica más aceptada en la actualidad es la que considera la preeclampsia como una enfermedad en la que hay tres etapas: la primera es la invasión trofoblástica deficitaria como resultado de una mala adaptación inmune que provocará hipoperfusión e isquemia placentaria (segunda fase, la placentaria). La tercera fase se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica secundaria que provocará la disfunción endotelial (figura 2).

Figura 2. Esquema de estadios de insuficiencia placentaria. Adaptado de Llurba E et al, FDT;2015



a) Invasión trofoblástica deficiente

La primera fase de la invasión trofoblástica, alrededor de las 6-12 semanas de gestación, afecta a los segmentos intradeciduales de las arterias espirales maternas. Posteriormente las células trofoblasto, en una segunda fase, alrededor de las 16-22 semanas reemplazan el endotelio original materno y quedan integrados en la pared vascular, donde los tejidos musculares y elásticos de las arterias espirales son reemplazados por material fibrinoide³⁰.

Esta invasión que en un primer lugar se inicia en los segmentos intradeciduales se extiende mediante una migración retrógrada a lo largo de las arterias espirales transformando éstas en conductos vasculares de gran diámetro y baja resistencia. De esta forma se crea una nueva vascularización híbrida compuesta de células maternas y fetales caracterizado por ser un sistema de baja resistencia que no depende del control

vasomotor materno, lo que permite el incremento del aporte sanguíneo a lo largo de la gestación^{31,32}.

En la preeclampsia, la invasión del trofoblasto alcanza entre un tercio a dos tercios de la capa de la decidua y la conversión de la capa muscular de estos vasos no se consigue²⁷. Por tanto la primera invasión del trofoblasto ya es anormal y, la segunda ola de invasión trofoblástica, no se produce o es mínima (Figura 2). Esto da lugar a una restricción de la perfusión placentaria, que genera una situación más comprometida a medida que avanza la gestación y la demanda del feto aumenta. Además, como los vasos mantienen la capa muscular son sensibles a los estímulos vasomotores generales. En la figura 3 se puede ver la comparativa entre la placentación normal y la anómala.

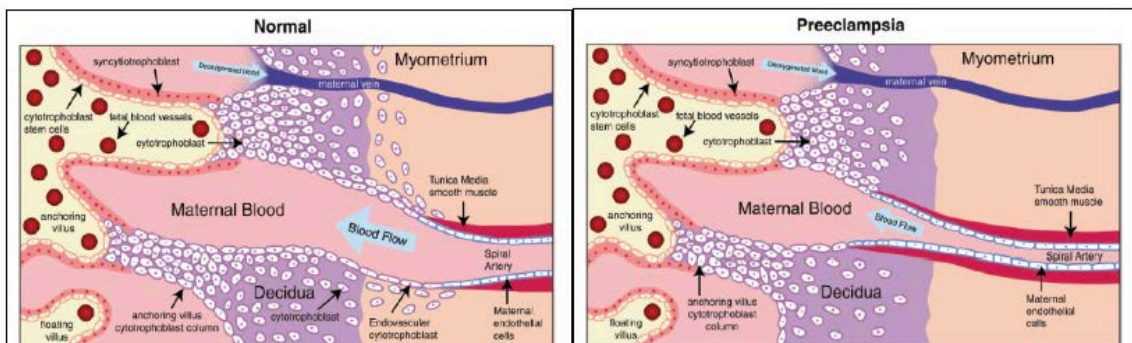


Figura 3. Placentación normal y placentación anómala (Adaptación de Powe CE et al, Circulation; 2011)

b) Desequilibrio angiogénico

El proceso de placentación normal requiere un proceso de neovascularización fisiológico.

En la preeclampsia se ha comprobado la presencia de un desequilibrio de factores angiogénicos endógenos que dará lugar a una alteración en este proceso de placentación³³. A pesar de que se han descrito una gran cantidad de factores angiogénicos, se cree que los principales factores involucrados en este proceso a nivel placentario son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento plaquetario (PIGF).

En las pacientes con preeclampsia existe una alteración tanto a nivel de la expresión de VEGF y PlGF como de sus receptores³⁴. El VEGF y el PlGF se unen al receptor VEGF-R1 que, mediante un splicing alternativo de su mRNA pre-mensajero, puede dar lugar a una proteína soluble sin dominio citoplasmático (sFlt1). El sFlt1 circulante, secretado por células del sincitiotrofoblasto y por los monocitos, es un potente antagonista del VEGF y del PlGF, ya que se une a estas proteínas y de esta forma evita la interacción de dichas proteínas con sus receptores. En la preeclampsia, el exceso de secreción placentaria de sFlt1 y endoglina (sEng, otra proteína antiangiogénica circulante que inhibe la unión del VEGF y TGF-β1 a sus receptores) provocará la disfunción de las células endoteliales, incluyendo la disminución de prostaciclina, la producción de óxido nítrico y la liberación de sustancias procoagulantes (figura 4).

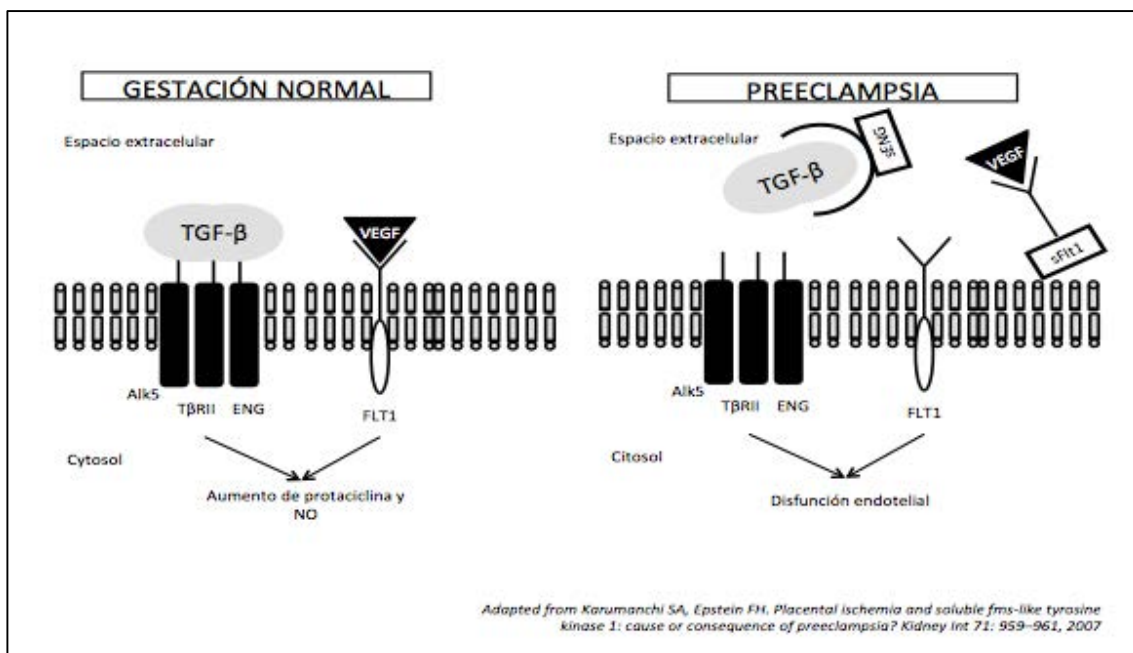


Figura 4. Diferencias en la interacción factor-receptor a nivel endotelial en la gestación normal versus preeclampsia (adaptada de Karumanchi et al, Kidney Int 2007).

El principal estímulo para el aumento de sFlt1 y sEng en la preeclampsia parece ser la hipoxia placentaria, aunque se desconoce si el aumento de sFlt1 y sEng es la causa o bien la consecuencia de la alteración de la invasión del citotrofoblasto en las arterias

espirales maternas³⁵.

En la gestación normotensiva, los niveles de sFlt-1 son estables durante el primer y segundo trimestre observándose un aumento constante desde la semana 33 a la 36. Este incremento corresponde a la disminución paralela observada en el nivel de PIGF libre. Por tanto durante el primer y el segundo trimestre nos encontramos ante un estado “proangiogénico”, mientras que en el tercer trimestre, por contrario, nos encontraríamos ante un estado “antiangiogénico”. De modo análogo las concentraciones de sEng, disminuyen entre el primer y segundo trimestre y aumentan en los dos últimos meses, pero en las mujeres que desarrollan preeclampsia, no se observa esta modificación. Si comparamos las gestaciones normales con las gestaciones complicadas con preeclampsia observaremos que la aparición, en estas últimas, de niveles aumentados de sFlt-1 y niveles disminuidos de PIGF se da de un modo más precoz. Por consiguiente, en las mujeres que desarrollan preeclampsia, los niveles de sEng y sFlt-1 están elevados, incluso varias semanas antes del desarrollo de los síntomas clínicos y sus niveles se correlacionan con la severidad del cuadro³⁶.

Estudios en animales han confirmado esta hipótesis fisiopatológica. La administración o sobreexpresión de sEng y sFlt1 a ratas gestantes se ha asociado con un incremento de la permeabilidad vascular, hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular (fenómenos característicos, aunque no específicos de la preeclampsia)³⁷, induciendo casi todas las complicaciones que caracterizan la preeclampsia humana, incluyendo el edema cerebral, anormalidades hematológicas y la restricción del crecimiento fetal intrauterino³⁸.

La aparición de niveles elevados de sFlt1 y endoglina antes de la aparición de los síntomas de preeclampsia ha motivado la evaluación del análisis secuencial como predictor de la aparición y severidad de preeclampsia³⁹ (figura 5).

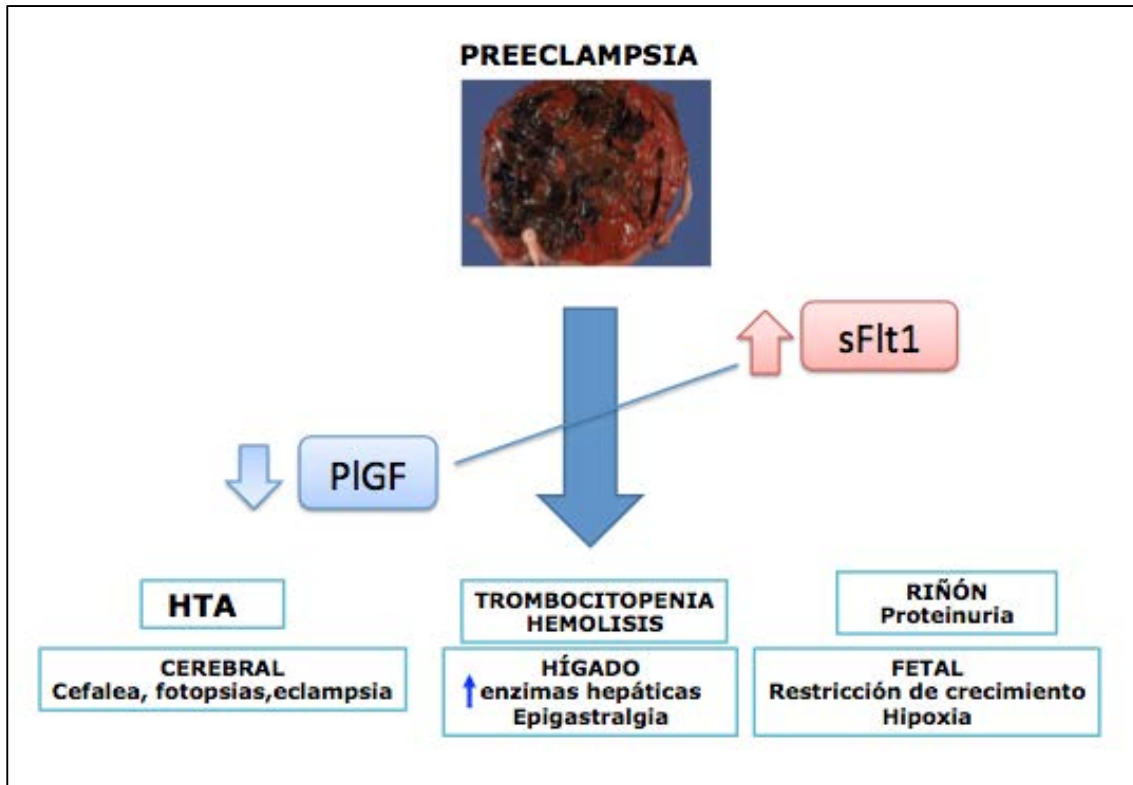


Figura 5. Esquema de repercusión de niveles elevados de sFlt-1 y disminución PIGF.

c) Disfunción endotelial

La disfunción endotelial generalizada podría explicar gran parte de los aspectos clínicos de la preeclampsia⁴⁰:

- la hipertensión arterial por alteración del control endotelial del tono vascular
- la proteinuria por un aumento de la permeabilidad glomerular
- la coagulopatía como resultado de la expresión anormal de los factores procoagulantes
- la disfunción hepática secundaria a la isquemia

En una gestación de curso normal las células endoteliales sanas mantienen la integridad vascular evitando la adhesión plaquetaria y manteniendo el tono vascular.

En la preeclampsia el endotelio materno pierde estas funciones produciendo procoagulantes y vasoconstrictores que provocarán un aumento de la permeabilidad capilar, trombosis plaquetaria y aumento del tono vascular⁴¹.

Numerosos factores locales parecen estar implicados y autoperpetúan esta disfunción endotelial. Un papel principal parece jugar el desequilibrio del cociente TXA2 (vasoconstrictor y proagregante placentario) / PGI2 (vasodilatador y antiagregante) favoreciendo la destrucción selectiva de las plaquetas y contribuyendo a la típica reducción del flujo útero-placentario con trombosis de las arterias espirales e infarto placentario.

Por otra parte, el óxido nítrico es un factor importante en la vasodilatación fisiológica y en la inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria, de hecho, está aumentado en la gestación normal, sin embargo, la hipótesis de que sus concentraciones se ven reducidas en la preeclampsia ha obtenido resultados contradictorios⁴².

En la gestación normal se observa un aumento de actividad del sistema de coagulación y una reducción de la fibrinólisis. Este proceso normal parece exagerarse en la preeclampsia por la reacción inflamatoria intravascular, observándose un descenso de la actividad antitrombina III, aumento del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (IAP-1), del cociente IAP-1/IAP-2, y elevación de las concentraciones plasmáticas de factor VIII, factor von Willebrand, fibronectina total y celular, endotelina y trombomodulina^{43,44}.

Un porcentaje no despreciable de pacientes afectas por preeclampsia grave presentan coagulación vascular diseminada como exageración de este proceso. Esta complicación suele presentarse con más frecuencia en aquellas pacientes con afectación hepática o DPPNI⁴⁵.

En la siguiente figura 6 se objetiva un diagrama explicativo de la disfunción endotelial:

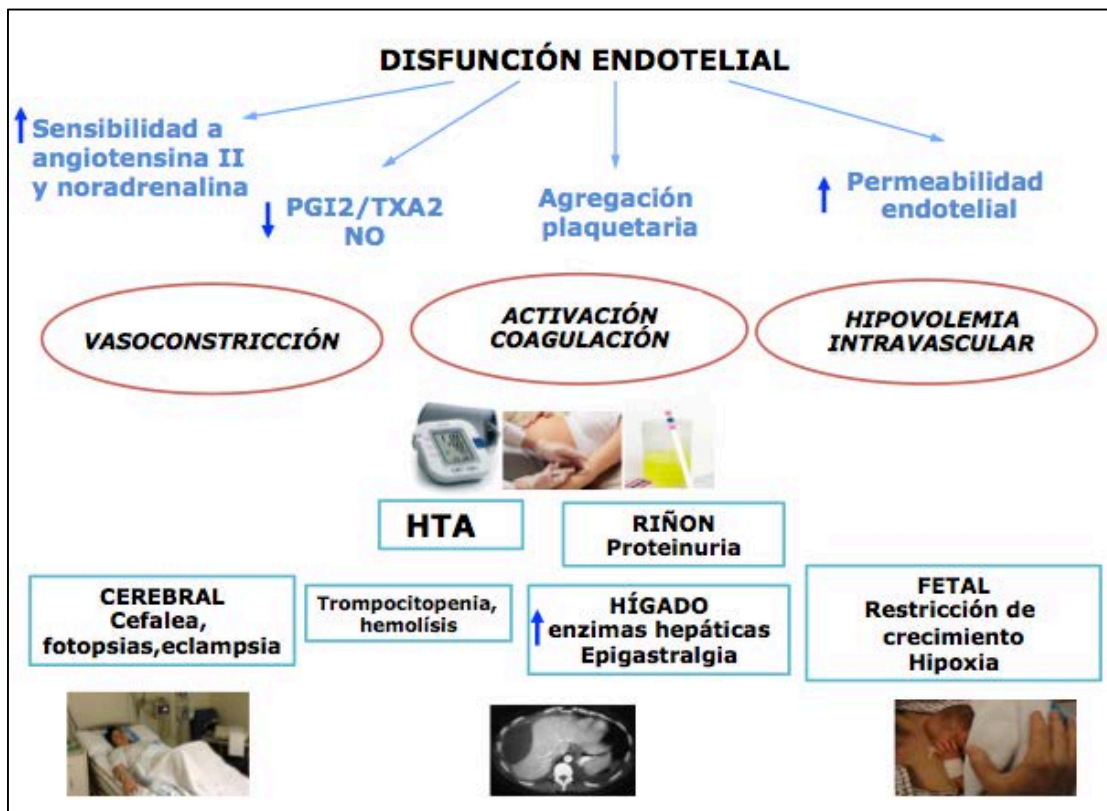


Figura 6. Diagrama explicativo de la disfunción endotelial

1.1.2. Retraso de Crecimiento Intrauterino.

La preeclampsia suele asociarse a retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), otra de las grandes causas de morbilidad y secuelas neurológicas neonatales en los países desarrollados.

Clásicamente definimos retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) como aquellos fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento, cuantificándolos, por regla general, como aquellos fetos con un peso estimado por ecografía por debajo del percentil 10⁴⁶. Otras definiciones establecen el punto de corte en el percentil 3 ó 5, e incluyen la valoración Doppler^{47,48}.

La definición mayormente utilizada en la práctica clínica es la de aquel feto con un peso estimado por ecografía por debajo del percentil 10 asociado a un Índice de pulsatilidad

(IP) del Doppler de la arteria umbilical por encima del percentil 95 para la edad gestacional y aquellos con peso por debajo del percentil 3 independientemente de las características Doppler.

Distinguiremos en un grupo aparte a los fetos pequeños para edad gestacional (PEG), entendiéndolo como tal aquellos fetos que se encuentran entre el percentil 3 y 10 con Doppler normal.

Las causas de RCIU son muy diversas e incluyen desde causas maternas, fetales como placentarias:

- Causas fetales:
 - Infecciones congénitas: grupo TORCH (toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus, herpes virus, virus varicela zoster y otros), malaria⁴⁹.
 - Anomalías genéticas.
 - Síndromes malformativos no genéticos.
 - Gestación múltiple.
 - Otras alteraciones o enfermedades fetales como metabopatías o déficits hormonales.

- Causas maternas:
 - Tóxicos: tabaco, alcohol, warfarina, anticonvulsivantes...
 - Patología materna de base: diabetes tipo I, hipertensión crónica, enfermedad renal vascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad autoinmune
 - Malnutrición materna
 - Malformaciones uterinas
 - Edad materna

- Causa placentaria:

La insuficiencia placentaria supone la causa más frecuente en nuestro medio.

- Causa idiopática:

Fetos constitucionalmente pequeños y/o causa desconocida.

Por lo tanto, la causa más frecuente, en nuestro medio, de retraso de crecimiento intrauterino es la insuficiencia placentaria que provoca un inadecuado aporte de oxígeno y nutrientes.

Al referirnos a las causas de feto pequeño para edad gestacional observamos una predominancia de factores constitucionales, siendo menos frecuente la causa placentaria. Un pequeño porcentaje corresponderá a causas fetales (anomalías cromosómicas, síndromes malformativos, infecciones...).

Los defectos en el crecimiento fetal intraútero se sospechan clínicamente y se realiza el seguimiento mediante ecografía prenatal.

Aquellos RCIU por causa infecciosa, genética, malformativa o multifactorial apenas ofrecen margen a la intervención y el retraso de crecimiento es tan sólo una manifestación más de la patología.

Una vez establecido el diagnóstico de RCIU es necesario establecer un adecuado manejo fetal y materno con una estrecha monitorización del bienestar fetal.

La falta de tratamientos eficaces intraútero condiciona que el mejor manejo de estas gestaciones se base en un buen asesoramiento del estado de bienestar fetal y una finalización de la gestación oportuna^{50,51,52}.

La decisión del momento oportuno para finalizar la gestación en los fetos RCIU es complicado y depende de la difícil balanza entre el riesgo de la prematuridad versus el riesgo añadido del propio RCIU.

Para cuantificar este riesgo del RCIU es de gran utilidad la combinación del Doppler fetal, el registro cardiotocográfico fetal y el perfil biofísico fetal^{50, 53, 54}. El seguimiento mediante Doppler prenatal es posible puesto que se ha descrito una correlación entre

las fases de hipoxia fetal y la progresión de las alteraciones Doppler relativamente constante. Las alteraciones del Doppler arterial (primero la arteria umbilical y después la arteria cerebral media) preceden en varios días a la alteración del Doppler venoso (ductus venoso y vena umbilical)⁵¹. Y alteraciones en el territorio venoso como el aumento de la resistencia en el ductus venoso, la pulsatilidad de la vena umbilical, el flujo reverso en la vena cava, así como la pérdida de la vasodilatación de la arteria cerebral media, se asocian a descompensación cardíaca fetal y son signos de compromiso fetal importante y muerte inminente. Los cambios en el Doppler venoso ocurren después de los cambios en el territorio arterial, aunque ocurren antes de las alteraciones del registro cardiotocográfico o del perfil biofísico (entre 24 horas o 2 semanas antes).

Tanto en la PE como en el RCIU, la única forma de curar la enfermedad es mediante la finalización del embarazo.

1.1.3. Óbito fetal anteparto

Es otra de las consecuencias de la insuficiencia placentaria. Afecta a un 1% de las gestaciones.

1.1.4. Desprendimiento de placenta normalmente inserta (DPPNI) que afecta a un 0.1% de los embarazos en nuestro entorno.

1.2. Detección Factores de riesgo de la Insuficiencia Placentaria:

Puesto que la preeclampsia y el retraso de crecimiento suponen el estadio final de la insuficiencia placentaria, que se instaura en estadios muy iniciales, muchas investigaciones se han centrado en la valoración de diversos marcadores de riesgo que identificarían a estas gestantes antes de que desarrollasen la enfermedad.

1.2.1. Historia clínica.

La primera visita gestacional es muy importante porque en ella se debe realizar la correcta estratificación de riesgo según las características antropométricas, étnicas, antecedentes personales y familiares de la gestante, con el fin de concentrar recursos específicos para mujeres con alto riesgo de desarrollo de complicaciones y evitar la excesiva medicalización en aquellas gestaciones de bajo riesgo.

Esta estratificación de riesgo no debe ser una labor puntual ya que la estratificación de riesgo debe ser revalorada en cada visita con el fin de identificar precozmente a las pacientes de alto riesgo.

1.2.2. Toma de tensión arterial.

La consideración de las cifras tensionales en primer y segundo trimestre en gestaciones normotensas no han demostrado de modo aislado una buena predicción de preeclampsia, aunque sí de hipertensión gestacional⁵⁵. Sin embargo su integración en algoritmos combinados con otros marcadores bioquímicos y biofísicos sí se ha demostrado como eficaz⁵⁶.

1.2.3. Doppler de arterias uterinas.

En las tres últimas décadas el estudio Doppler fetal y placentario ha supuesto una verdadera revolución en el campo de la medicina fetal debido a los continuos avances tecnológicos que han posibilitado una mayor comprensión de la fisiopatología de aquellas patologías relacionadas con la insuficiencia placentaria. La ecografía Doppler supone una técnica no invasiva, económica y rápida para la valoración de la circulación útero-placentaria.

La irrigación de sangre al útero la proporcionan principalmente las arterias uterinas, así como las arterias ováricas. Una vez que los vasos arteriales alcanzan el miometrio, se dividen en las arterias arqueadas y luego en las arterias radiales que se ramifican

finalmente en las arterias espirales. Durante el primer y segundo trimestres del embarazo el trofoblasto invade las arterias espirales, un proceso que es fundamental para la placentación normal.

La invasión de las arterias espirales por parte de las células trofoblásticas posibilita la transformación de vasos de pequeño calibre y alta resistencia en vasos de mayor calibre y baja resistencia que conducen la sangre materna al espacio intervelloso a baja presión, lugar donde tendrá lugar el intercambio de nutrientes, oxígeno y deshechos.

Por tanto, la perfusión a través de la circulación útero-placentaria aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. El patrón de este aumento progresivo en el flujo sanguíneo en las arterias uterinas durante el primero, así como en el segundo, trimestre ha sido descrito como bifásico (lineal en el comienzo y, a continuación, exponencial) o monofásico (lineal o exponencial desde el comienzo) por diferentes investigadores. Pese a sus diferencias, ambos modelos describen el aumento de aporte sanguíneo al útero gestante conforme avanza el embarazo.

Uno de los primeros en interesarse en el estudio de la circulación útero-placentaria fue Schulman, quién determinó que en el estado no gestante hay un rápido aumento y disminución de la velocidad del flujo uterino durante la sístole y una "muesca" en la forma de la onda descendente en diástole, que sugiere una alta resistencia vascular. Durante el embarazo, observó un aumento significativo de la distensibilidad de la arteria uterina entre las 8 y 16 semanas, que continuó en menor medida hasta 26 semanas de gestación. Se ha demostrado que cuanto más precozmente se produzca este aumento de distensibilidad, mejor será el proceso de placentación y esto estará directamente relacionado con el peso al nacimiento⁵⁷. Durante las primeras etapas del embarazo, la mayor parte de los estudios describen una muesca diastólica temprana (notch) en la forma de onda Doppler de la arteria uterina, lo que sugiere una alta resistencia vascular que va a desaparecer progresivamente durante el segundo trimestre como consecuencia de la disminución de la resistencia. La mayoría de las investigaciones posteriores se han centrado en el estudio de la elevación en el IR (índice de resistencia) o IP (índice de pulsatilidad), o la persistencia del notch diastólico para detectar la presencia de aumento de la resistencia vascular útero-placentaria (figuras 7 y 8).

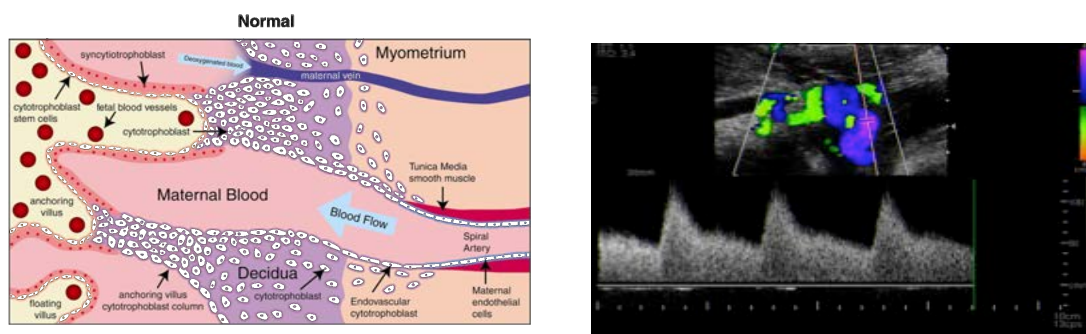


Figura 7. Invasión trofoblástica normal. Doppler Arterias Uterinas

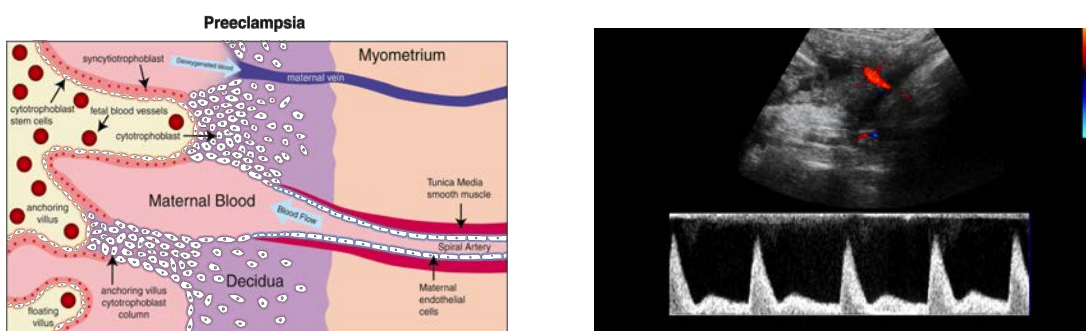


Figura 8. Invasión trofoblástica deficiente. Doppler Arterias Uterinas con la presencia de muesca diastólica (notch)

La persistencia del notch uni o bilateral y/o un IP persistentemente alto por encima de las 24 semanas de embarazo se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones en el embarazo más adelante como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)⁵⁸. Por el contrario, no se ha encontrado así una asociación entre la presencia del notch en el primer trimestre con la aparición de RCIU⁵⁹.

Tras la confirmación del Doppler de arterias uterinas como predictor de complicaciones derivadas de insuficiencia placentaria en el segundo trimestre^{60,61}, muchos grupos centraron sus esperanzas en el empleo de la misma técnica pero en estadios más precoces, con la perspectiva de instaurar en aquellas mujeres identificadas algún tratamiento capaz de incidir sobre el proceso de invasión trofoblástica antes de que este

finalice. Ya se ha demostrado que la medida del Doppler de las arterias uterinas vía transabdominal entre las semanas 10 y 14 de gestación es reproducible y repetible⁶². Se ha encontrado una asociación tanto con el aumento del índice de resistencia del Doppler de las arterias uterinas como el aumento del índice de pulsatilidad del Doppler de las arterias uterinas con el riesgo de desarrollar RCIU en la gestación tardana y la Preeclampsia^{63,64}. El punto de corte concreto para el cribado de la PE en primer trimestre es muy variable de unos estudios a otros, ya que los valores difieren mucho entre la semana 11 y la 13+6, por lo que hoy en día se aconseja elegir el punto de corte en función de la edad gestacional⁶⁵.

1.2.4. Factores angiogénicos.

La alteración de los niveles de sFlt-1, PlGF y endoglina en sangre materna preceden en semanas a la aparición de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Los niveles de sFlt-1 parecen aumentar, entre 4 y 5 semanas antes de la aparición de preeclampsia y la alteración es directamente proporcional a la severidad del cuadro. La disminución de PlGF, sin embargo, se produce de un modo más precoz entre 9 y 11 semanas antes, aunque la variación más drástica también se produce unas 5 semanas antes de la aparición de los síntomas⁶⁶. Por lo tanto estos factores se han propuesto para la predicción, diagnóstico y monitorización de la PE y/o el RCIU.

Una revisión sistemática que incluía 34 estudios valoró su efectividad para la detección de PE mostrando resultados bastante pobres, la mayor sensibilidad (FP 5%) se obtenía con la determinación de PlGF 32%, y ésta disminuía al 26 y 18% al considerar el sFlt-1 y sEng respectivamente⁶⁷.

Recientemente se ha demostrado en un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional el valor predictivo del ratio sFlt-1/PlGF con un punto de corte de 38 como predictor útil de la ausencia/presencia a corto plazo de la preeclampsia en mujeres con embarazos únicos con signos clínicos sugestivos de la enfermedad útero-placentaria⁶⁸.

1.2.5. Modelos combinados.

En un intento por mejorar el rendimiento y dados los pobres resultados obtenidos con marcadores individuales, la tendencia actual es la búsqueda de algoritmos que combinen diversos marcadores aumentando así la sensibilidad y la LR+ y disminuyendo la tasa de falsos positivos y la LR-.

Para ello se han contemplado desde antecedentes personales (IMC, edad, etnia, tabaco y paridad), marcadores biofísicos como la toma de tensión arterial y el Doppler de arterias uterinas en primer o segundo trimestre o marcadores bioquímicos.

La lista de estudios realizados al respecto es interminable aunque ninguno de ellos, a pesar de los buenos resultados que ofrecen, se ha propuesto como método de screening universal ya que su aplicación no ha demostrado mejorar los resultados perinatales.

Un estudio publicado por el grupo de Nicolaidis con un tamaño muestral de 33602 casos calcula la sensibilidad obtenida para cada uno de los marcadores propuestos en primer trimestre y la tasa de detección para la combinación de los mismos obteniendo una máxima sensibilidad del 91% para la PE precoz y del 60,9% para la PE tardía⁶⁹ (figura 9).

	PE precoz		PE tardía	
	5%	10%	5%	10%
	H ^a materna	33.0 (24.6–42.7)	46.4 (36.9–56.1)	24.5 (17.1–33.8)
+PAPP-A	47.0 (37.5–56.7)	58.3 (49.5–67.5)	25.8 (17.7–34.5)	37.2 (28.4–47.0)
+IP arteria uterina	54.1 (44.4–63.5)	66.1 (56.4–74.6)	27.1 (19.4–36.5)	38.6 (29.7–48.4)

+Tam	49.7 (40.1–59.3)	62.6 (52.8–71.5)	33.1 (24.7–42.8)	44.6 (35.2–54.4)
+ PLGF	53.5 (43.8–63.0)	65.0 (55.3–73.6)	27.0 (19.3–36.4)	38.7 (29.7–48.5)
+PP13	39.8 (30.8–49.6)	51.9 (42.2–61.4)	26.2 (18.6–35.6)	37.8 (28.9–47.6)
+s-ENG	46.2 (36.8–55.9)	58.8 (49.0–68.0)	25.7 (18.2–35.1)	37.1 (28.3–46.9)
+Inhibina-A	44.4 (35.1–54.2)	56.7 (46.9–66.0)	30.8 (22.6–40.4)	42.5 (33.3–52.3)
+Activina-A	40.4 (31.3–50.2)	53.1 (43.4–62.6)	34.1 (25.6–43.8)	47.0 (37.5–56.7)
+PTX3	37.8 (28.9–47.6)	50.1 (40.5–59.7)	25.6 (18.1–35.0)	36.8 (28.0–46.6)
+P-Selectina	38.5 (29.6–48.3)	50.5 (40.9–60.1)	28.5 (20.6–38.0)	40.5 (31.4–50.3)
Hº materna + Marcadores biofísicos	66.5 (56.8–75.0)	77.8 (68.7–84.8)	34.3 (25.7–44.0)	46.6 (37.1–56.3)
+PAPP-A +PLGF	77.8 (68.7–84.8)	86.7 (78.7–92.0)	35.2 (26.6–45.0)	48.5 (38.9–58.2)
+PAPP-A+PLGF+Inh-A+ Act-A	83.4 (74.9–89.4)	90.0 (82.6–94.5)	47.9 (38.4–57.6)	61.4 (51.6–70.4)
+PAPP-A+PLGF+Inh-A+ Act-A+ S-ENG	86.7 (78.7–92.1)	92.1 (85.1–96.0)	50.5 (40.9–60.1)	64.2 (54.4–72.9)
Todos	91.0 (83.8–95.2)	95.2 (89.1–98.0)	60.9 (51.1–69.9)	71.1 (61.6–79.1)

Figura 9. Marcadores de riesgo de Preeclampsia

Dentro de los modelos combinados se encuentra la estimación del riesgo de preeclampsia a través de una calculadora gestacional que se aplica en el primer

trimestre. En este estudio se evaluaron un total de 5759 pacientes con gestaciones únicas a las que se les realizaba la ecografía rutinaria de primer trimestre y se registraban las características maternas, su historial médico, el Doppler de las arterias uterinas de primer trimestre y los niveles plasmáticos de PAPP-A y B-HCG. Los resultados que evaluaban era la preeclampsia, diferenciando si se trataba de una preeclampsia precoz (cuando aparecía antes de las 34 semanas) o bien preeclampsia tardana.

Con la combinación de los factores de riesgo maternos, el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas, la medición de la tensión arterial y los niveles de PAPP-A con resultados efectivos cuando se aplica en poblaciones de mujeres de bajo riesgo se obtiene un cálculo de riesgo de preeclampsia con una sensibilidad entre el 69-81%. El punto de corte que se ha determinado como riesgo de preeclampsia precoz es $> 1/178^{70}$ (figura 10).

Riesgo de preeclampsia	
Datos epidemiológicos	Datos en 1er visita
Paridad -- Paridad--	CRL (mm)
PE previa -- PE previa --	PAPP-A (MoM)
Hipertensión -- Hipertensión--	TA sist. (mmHg)
Enf. renal --Enf. renal--	TA diast. (mmHg)
Coagulopatía -- Coagulopatía--	IPmAU
Diabetes -- Diabetes mellitu	
Etnia -- Etnia--	
Datos biométricos	
Edad (años)	
Altura (cm)	
Peso (kg)	
	Calcular

Figura 10. Imagen de la calculadora gestacional de riesgo de Preeclampsia en el 1er trimestre

1.3.Prevencción de la Insuficiencia Placentaria:

1.3.1. Prevención primaria

La prevención primaria comprende el conjunto de actividades sanitarias que se realizan antes de que aparezca la enfermedad.

El mejor modo de plantear una correcta estrategia para la prevención primaria de una patología es el conocimiento de su fisiopatología. Como hemos podido comprobar la preeclampsia no cumple este primer requisito, de modo que la única medida como prevención primaria que ha demostrado éxito es la anticoncepción.

Sin embargo, como hemos visto, sí se han establecido factores de riesgo que pueden ser identificados, en muchos casos, antes de la gestación y corregidos con el fin de evitar el desarrollo de la enfermedad.

Las guías clínicas publicadas por la NICE y el RCOG recomiendan una visita en una unidad especializada en este tipo de patología en las primeras semanas de gestación a aquellas mujeres que presenten estos factores de riesgo de preeclampsia para un correcto manejo gestacional (correcta evaluación inicial del riesgo, aumento en la frecuencia de las visitas, educación en cuanto a la sintomatología típica de la preeclampsia...) ⁷¹.

De hecho la correcta identificación de los factores de riesgo de preeclampsia es la única medida consensuada por las asociaciones internacionales ⁷².

Basándonos en los factores de riesgo modificables antes expuestos, parecerían lógicas ciertas recomendaciones higiénico dietéticas en aquellas pacientes que presenten un mayor riesgo de presentar preeclampsia.

- Disminución de peso en aquellas pacientes con IMC >30. Un estudio realizado en mujeres con antecedente de preeclampsia y obesidad demostró que la pérdida de peso entre esa gestación y la siguiente redujo el riesgo de recurrencia de PE ⁷³.

- Controles glucémicos correctos en pacientes con diabetes.

- Estudio de trombofilia en aquellas pacientes que presenten antecedentes personales y/o familiares sugestivos para instaurar de modo precoz tratamiento anticoagulante si precisa.

El reposo, el ejercicio y la dieta baja en sal han demostrado ser medidas no eficaces para la prevención de preeclampsia por lo que no se aconsejan⁷⁴.

Por desgracia la mayor parte de los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia no son susceptibles de cambio, por lo que nuestra única intervención es la identificación de los mismos.

1.3.2. Prevención Secundaria

La prevención secundaria consistiría en la aplicación de medidas, en estadios aún asintomáticos, destinadas a aquellas pacientes que padecerán preeclampsia.

Para poder llevarla a cabo con eficacia precisa de tres condiciones importantes: conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, disposición de métodos de diagnóstico temprano y medios de intervención y corrección de los cambios fisiopatológicos.

Entre las medidas testadas para la prevención secundaria de preeclampsia se han incluido medidas dietético-nutricionales, cambios en el estilo de vida y tratamientos médicos:

- Calcio:

Desde 1980 se iniciaron diversas campañas destinadas a fomentar la prevención secundaria de la preeclampsia con calcio bajo la hipótesis de que la suplementación con calcio supondría una intervención potencialmente efectiva, bajo coste, accesible y segura.

La base fisiopatológica en la que se sustenta esta intervención se relaciona con la

liberación paratiroidea e intracelular de calcio al aumentar el aporte, disminuyendo así la contractilidad del músculo liso⁷⁵.

Según algunos autores, la ingesta adicional de Calcio durante el embarazo es una medida eficaz para reducir la incidencia de la preeclampsia, especialmente en aquellas poblaciones con alto riesgo de preeclampsia y con niveles bajos de calcio⁷⁶.

- Vitamina D:

La deficiencia de vitamina D en la gestación parece estar relacionada con la diabetes gestacional, la amenaza de parto prematuro y la preeclampsia grave⁷⁷.

Sin embargo, no existen estudios clínicos que apoyen la recomendación del empleo de suplementación de vitamina D durante el embarazo.

- Antioxidantes:

Basándose en el papel patológico del estrés oxidativo en la disfunción endotelial, se propusieron sustancias antioxidantes como alternativas potencialmente eficaces para el tratamiento y prevención de la preeclampsia. Pero no se ha objetivado que el uso de antioxidantes como suplemento durante el embarazo reduzca el riesgo de preeclampsia u otras complicaciones en el embarazo⁷⁸.

- Óxido nítrico:

Respecto al óxido nítrico como medida de prevención de la preeclampsia⁷⁹, en una revisión de 6 ensayos clínicos que incluyen un total de 310 mujeres, en los que administraban donantes de óxido nítrico, o bien precursores de óxido nítrico, o bien placebo concluyen que no hay suficiente evidencia para extraer conclusiones sobre si el óxido nítrico (tanto con donantes como con precursores) previenen la preeclampsia o sus complicaciones.

- Uso de aspirina (AAS):

Durante las dos últimas décadas del siglo XX el desbalance entre prostaciclina y tromboxano que parece estar presente en la fisiopatología de la preeclampsia, dio pie a investigaciones que intentaban revertir este desbalance o al menos neutralizar sus efectos. La aspirina actúa mediante un mecanismo de acetilación inhibiendo la ciclooxigenasa, inhibiendo la síntesis de tromboxano A2 plaquetario con una acción casi neutra sobre la prostaciclina, revirtiendo por tanto la relación entre ambas y supuestamente previniendo la aparición y desarrollo de preeclampsia. Este mismo efecto no se observa en la ciclooxigenasa endotelial ya que el endotelio sintetiza más ciclooxigenasa cuando ésta desaparece del torrente sanguíneo, las plaquetas sin embargo al carecer de núcleo no tienen esa capacidad de resíntesis.

Por este mecanismo de acción y por el alto perfil de seguridad que presenta la AAS a baja dosis (no se asocia un aumento de riesgo ni en la madre ni en el recién nacido) son varios los estudios que han demostrado la eficacia de su administración precoz (antes de las 16 semanas) en gestantes con alto riesgo para la disminución de la incidencia de preeclampsia y RCIU⁸⁰.

Recientemente se ha publicado un estudio que evalúa la administración de AAS antes de las 16 semanas de gestación para prevenir la preeclampsia. Se trata de un metaanálisis en el que se incluyen un total de 32217 mujeres en el que se compara la administración de AAS a bajas dosis versus placebo para la prevención de la preeclampsia. Se objetiva que hay una disminución de riesgo de preeclampsia, parto prematuro antes de las 34 semanas, óbito fetal anteparto y feto pequeño para edad gestacional en aquellas pacientes que ha iniciado la AAS antes de las 16 semanas ($p < 0,05$). De manera que se debería recomendar el tratamiento con AAS en aquellas mujeres con riesgo de Preeclampsia antes de la semana 16 de embarazo^{81,82}.

Cuando se administra más allá de la semana 16, o bien no tiene efecto, o bien el efecto es muy pequeño para disminuir el riesgo de preeclampsia y RCIU⁸³.

Ya está bien documentado que pacientes con trombofilia, debido al estado de hipercoagulabilidad durante la gestación, presentan riesgo incrementado de pérdida

precoz de la gestación, RCIU y preeclampsia. Es por ello que se ha evaluado el tratamiento con AAS y Heparina de bajo peso molecular en estas pacientes objetivando eficacia a la hora de disminuir las complicaciones materno-fetales⁸⁴.

- Heparina de bajo peso molecular (HBPM):

La heparina de bajo peso molecular es el anticoagulante de elección en el embarazo porque no atraviesa la placenta y que presenta un perfil favorable de seguridad materna con bajo riesgo de sangrado, trombocitopenia inducida por heparina u osteoporosis inducida por la heparina⁸⁵.

En las placentas de las pacientes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, especialmente Preeclampsia y RCIU, se ha demostrado la presencia de lesiones trombóticas. La heparina, además de un efecto antitrombótico, también se ha demostrado que puede intervenir en otros puntos del mecanismo fisiopatológico que da lugar a la isquemia placentaria⁸⁶. A nivel de la invasión trofoblástica, la HBPM promueve la diferenciación y la invasión del trofoblasto *in vivo* y además de un efecto antiinflamatorio previniendo la adhesión del monocito al endotelio activado e inhibiendo la expresión del Factor de necrosis tumoral por los leucocitos⁸⁷. También se ha visto que la heparina disminuye la resistencia vascular *in vitro*⁸⁸. Un estudio randomizado realizado en pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo, el tratamiento durante 2 semanas con dosis profilácticas de HBPM mejoró los índices de resistencia del Doppler de las arterias⁸⁹. Por todo ello, parece que la heparina actuaría favoreciendo el desarrollo de la placenta además de inhibiendo vías patológicas que se desencadenan tras el desarrollo de la insuficiencia placentaria.

El tratamiento con HBPM está recomendado durante la gestación en aquellas pacientes con riesgo tromboembólico o con episodio tromboembólico. Actualmente estudios caso-control sugieren que el tratamiento con HBPM parece ser efectivo en la prevención de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria (Preeclampsia, RCIU y óbito fetal) en aquellas pacientes con dichos antecedentes y que presentan una trombofilia⁹¹. La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en pacientes con

pérdidas gestacionales de repetición y síndrome antifosfolípido. Estudios en series no controladas de pacientes con antecedentes de Preeclampsia y trombofilia demuestran una mejora del pronóstico y una menor tasa de recurrencia de Preeclampsia en las gestaciones siguientes con el tratamiento con HBPM.

Un estudio piloto randomizado publicado en 2008 en gestantes de riesgo sin trombofilia, apunta hacia resultados esperanzadores en este sentido. Los autores reportan que con el tratamiento con HBPM (dalteparina) una disminución del 85% de padecer Preeclampsia severa, RCIU o DPPNI (OR: 0,15; IC 0,03-0,70) y afirman que se requiere confirmación de estos resultados en otros ensayos clínicos⁹⁰.

Existen tres tipos de heparinas:

- Heparina clásica o no fraccionada (HNF): es el modelo estándar que posee un peso molecular de 16.000 daltons.
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM): corresponde a las distintas fracciones que se obtienen químicamente: enoxaparina, tedelparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, entre otras. Aproximadamente poseen un peso molecular menor a 7.000 daltons.
- Heparinoides: son polisacáridos sulfatados, poseen acción antitrombótica, las más importantes son: heparan sulfato, dermatan sulfato, pentosan sulfato.

La heparina de bajo peso molecular es considerada desde el punto de vista teórico superior a la estándar, en varios aspectos: es más efectiva porque puede inactivar al factor Xa unido a las plaquetas, puede causar menos complicaciones hemorrágicas, posiblemente por su menor efecto sobre la función plaquetaria y la permeabilidad vascular; su biodisponibilidad y su farmacocinética son más favorables porque se unen con menor facilidad al endotelio vascular, macrófagos y proteínas plasmáticas que la estándar; su vida media es dos a cuatro veces mayor, lo que permite que pueda ser administrada una a dos veces al día, sin monitorización de laboratorio⁹¹.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Al menos el 10% de las gestaciones se verán complicadas por las consecuencias de la insuficiencia placentaria.

En las pacientes con antecedentes de Preeclampsia en la anterior gestación el riesgo de recurrencia varía según las poblaciones estudiadas entre el 7%-15% siendo mayor en los casos de debut precoz (25%), en las pacientes con antecedentes de RCIU el riesgo de recurrencia es de prácticamente el 10%.

Adicionalmente, la preeclampsia se ha asociado con un riesgo incrementado de mortalidad perinatal y es la causa de aproximadamente el 10% de las muertes neonatales y del 15% de los partos prematuros.

En el momento de diseñar el estudio, no existían tratamientos profilácticos para evitar el desarrollo de tales complicaciones y, por tanto, era necesario comprobar la validez de tratamientos que apuntaban un posible papel.

Basados en la utilidad del tratamiento con HBPM en pacientes con trombofilia⁹⁷ y, a pesar de la falta de estudios con suficiente evidencia científica, se ha sugerido que el tratamiento con HBPM a dosis profilácticas puede ser eficaz en aquellas pacientes con antecedentes de PE precoz, RCIU grave y precoz, óbito fetal o DPPNI en las siguientes gestaciones, aunque el estudio de trombofilia sea negativo.

La utilización de la HBPM en estos casos se podría justificar dada la ausencia de tratamientos efectivos, a la necesidad de ofrecerle una opción preventiva a la pareja y a la práctica ausencia de acontecimientos adversos de dicho tratamiento.

Adicionalmente, en la actualidad, muchas pacientes de alto riesgo son tratadas con heparina sin tener suficiente evidencia de su efectividad. Por lo tanto, es importante la realización de estudios controlados y randomizados que respondan a la hipótesis de que el tratamiento con HBPM es efectivo en la prevención de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en las pacientes de riesgo.

Existe también la necesidad de evaluar la efectividad de este tratamiento profiláctico en

mujeres de bajo riesgo según la historia médica y obstétrica seleccionadas a partir de un test de cribado. Es por este motivo que este proyecto también incluye aquellas pacientes con aumento de la resistencia en el flujo Doppler de las arterias uterinas a las 11-13 semanas y, posteriormente, se incluyeron a las gestantes con un riesgo elevado según un cribado combinado basado en la historia materna, el Doppler de las arterias uterinas, los niveles de PAPP-A y la Tensión Arterial media en el primer trimestre, validado en la población de estudio⁷⁰.

Un importante punto en nuestra propuesta es la capacidad de seleccionar e incluir a las pacientes antes de las 16 semanas de gestación, cuando se está produciendo el proceso de invasión del trofoblasto en las arterias espirales maternas y por tanto, cuando la acción de la heparina puede ser más eficaz para evitar la insuficiencia placentaria.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular a dosis profilácticas puede disminuir el riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en aquellas pacientes con antecedentes de PE precoz, RCIU grave y precoz, óbito fetal o DPPNI o bien en pacientes de bajo riesgo pero con test de cribado positivo en el primer trimestre.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en las pacientes de riesgo en la prevención de complicaciones materno-fetales:

1. Determinar la incidencia de complicaciones de la gestación derivadas de la insuficiencia placentaria: preeclampsia (PE), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), óbito fetal y desprendimiento de placenta normalmente inserta (DPPNI) en los grupos de estudio.

Objetivos secundarios:

2. Determinar las complicaciones maternas secundarias al desarrollo de preeclampsia y/o RCIU en los diferentes grupos del estudio establecidos: sdr. HELLP, eclampsia, edema agudo de pulmón atribuible a PE, hemorragia intracraneal atribuible a PE, ingreso en UCI, enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) gestacional.
3. Determinar los resultados perinatales en los diferentes grupos del estudio establecidos: edad gestacional <37s al parto, ingreso en UCI Neonatal, pH cordón umbilical, hemorragia intraventricular, broncodisplasia pulmonar, enterocolitis necrotizante, sepsis, muerte neonatal.
4. Establecer si existen diferencias en los resultados según los criterios de inclusión: 1) Antecedentes obstétricos; 2) Cribado de 1er trimestre.
5. Valorar el impacto de tratamiento con aspirina a bajas dosis asociado a la heparina de bajo peso molecular en las pacientes con antecedentes obstétricos desfavorables

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado abierto de grupos paralelos aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebrón de Barcelona.

El estudio está realizado de acuerdo con el protocolo cumpliendo las normas de Buenas Prácticas Clínicas y según lo establecido en el RD 223/2004 de ensayos clínicos con medicamentos.

Los centros participantes en el estudio han sido:

- Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona
- Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona
- Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat
- Hospital de Cruces. Barakaldo

5.1. Población a estudio:

La población de estudio son gestantes de ≥ 18 años entre 8 y 15.6 de semanas de gestación con los siguientes criterios de inclusión:

1er criterio de inclusión. Gestantes con antecedentes obstétricos desfavorables y con estudio de trombofilia negativo:

- Preeclampsia que debuta antes de las 32 semanas
- Retraso Crecimiento Intrauterino que debuta antes de las 32 semanas
- Óbito fetal entre las 20-41.6 semanas de gestación secundario a insuficiencia placentaria (peso fetal $<P10$ para la edad gestacional, anatomía patológica de

placenta con infartos placentarios, áreas de hemorragia, ausencia de malformaciones congénitas, u otros hallazgos que apunten a la causa de la muerte fetal)

- Desprendimiento Placenta Normoinserta

La trombofilia es la predisposición hereditaria o adquirida a la aparición de trombosis venosas recurrentes por una alteración de los mecanismos que previenen el exceso de coagulación.

Está descrito y demostrado que la trombofilia materna comporta un riesgo aumentado de pérdida fetal debido a alteraciones vasculares placentarias⁹². Es por ello que toda mujer con antecedente de trombosis que esté gestando o que planifique embarazo y aquella paciente con historia obstétrica de muerte fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, preeclampsia severa, RCIU y aborto recurrente debe realizarse un estudio de trombofilia.

Este estudio consiste en la realización de un estudio plasmático de: antitrombina III, proteína C, proteína S libre y funcional, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolipídicos y anticardiolipinas y el fibrinógeno funcional. Y un estudio genético que evalúe la presencia o no de mutación del factor V de Leiden y la mutación 20210A de la protrombina.

Consideramos la presencia de un estudio de trombofilia positivo como criterio de exclusión dado que todas estas pacientes precisan de Tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante la gestación para la prevención de resultados obstétricos adversos (aborto, RCIU e hipertensión gestacional).

A algunas de las pacientes incluidas por este criterio (antecedentes obstétricos desfavorables) se les indicaba tratamiento con AAS a bajas dosis (100mg/24h) según el criterio del facultativo ya que en el momento de iniciar el estudio ya había evidencia de que la aspirina disminuye el riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en estas pacientes.

2do criterio de inclusión. Gestantes que acudan para control ecográfico entre las semanas 11-13 de gestación y que presenten un Índice de Pulsatilidad medio (IPm) del Doppler de las arterias uterinas (DUt) igual o superior al percentil 95 (P95) según curvas de normalidad del centro.

3er criterio de inclusión. Gestantes que acudan para control ecográfico entre las semanas 11-15.6 de gestación y que presenten un riesgo para preeclampsia $>1/175$, según la calculadora gestacional del Centro de Medicina Fetal Clínic de Barcelona (cálculo realizado a partir de los datos de la historia clínica materna, antecedentes obstétricos, datos antropométricos conjuntamente con el Doppler de las arterias uterinas y el resultado obtenido del cribado bioquímico de trisomía 21 y PAPP-A)⁷⁷

5.2. Criterios de exclusión:

- Estudio de trombofilia positivo.
- Necesidad de tratamiento con heparina por factores de riesgo (antecedente de TVP, TEP, hiperestimulación ovárica en tratamientos de reproducción asistida, cardiopatía, etc).
- Pacientes VIH +, Seroconversión CMV o toxoplasmosis conocido en el momento de la randomización.
- Gestación múltiple.
- Alcohol o drogas de abuso.
- Malformaciones fetales o alteraciones cromosómicas conocidas.
- Antecedentes de abortos precoces de repetición (3 o más).
- Hipersensibilidad a la Enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo

otras heparinas de bajo peso molecular.

- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la Enoxaparina.
- Lesiones orgánicas que puedan determinar hemorragia, como la úlcera péptica activa y el ictus hemorrágico no debido a embolismo sistémico.
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Falta de consentimiento a participar en el estudio.

5.3. Aleatorización:

Una vez seleccionada la paciente, se le explica en qué consiste el ensayo. En caso que su respuesta sea positiva y la comprensión sea adecuada, se le solicita su inclusión en el ensayo debiendo leer la hoja de información y firmar el consentimiento informado. Se considera entonces a la paciente incluida en el estudio y, mediante un programa informático, es aleatorizada en una de las dos ramas: paciente de riesgo con tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular o paciente de riesgo sin tratamiento.

La heparina empleada en el estudio es la Enoxaparina sódica (Clexane) en jeringa precargada con dosis de 40mg en mujeres de < 80kg y 60mg en mujeres de >80kg en el momento de la inclusión.

La dosis de Heparina se ajusta en función del peso que va adquiriendo la gestante conforme avanza el embarazo.

La dosis a administrar es una dosis única diaria. Y la administración debe ser realizada mediante inyección subcutánea profunda, normalmente en la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral, alternando lado derecho y lado izquierdo. La aguja debe introducirse verticalmente en toda su longitud en el espesor de un pliegue cutáneo tornado entre el pulgar y el índice operador. Este pliegue cutáneo debe mantenerse mientras se administra la inyección.

Duración del tratamiento: se iniciará al cabo de 1 semana de la randomización (entre las 9 y las 16.6 semanas de gestación) y se mantendrá hasta la semana 36 de gestación.

5.4.Seguimiento

Los periodos de seguimiento tanto en el grupo control como en el grupo bajo tratamiento son:

5.4.1. Visitas clínicas:

Inicialmente se realiza una visita basal. En esta primera visita se da la información a la paciente sobre el estudio, se firma el consentimiento informado, se aleatoriza y se realiza la historia clínica completa, incluyendo los datos de filiación y epidemiológicos.

Posteriormente se realizan visitas seriadas: visitas mensuales y cada dos semanas a partir de las 32 semanas.

Específicamente en el grupo asignado a tratamiento, se realiza una visita Basal + 15 en la que se realiza un valoración de seguridad de la medicación:

- Recuento de plaquetas: Se ha descrito algunos casos de trombocitopenia moderada (1–10%), transitoria y ocasionalmente grave asociada con trombosis venosa o arterial con las heparinas de bajo peso molecular. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con Enoxaparina.
- Hemorragia: la hemorragia puede ocurrir frecuentemente (1-10 %), virtualmente en cualquier localización, principalmente en presencia de factores de riesgo asociados: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia. Debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado. Muy raramente (<0,01%) se han comunicado casos de hemorragias

mayores, incluso retroperitoneales e intracraneales. Raramente (0,01 – 0,1%) se han notificado casos de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y la anestesia intradural/epidural con los consecuentes daños neurológicos en diversos grados incluyendo la parálisis de remisión a largo plazo y permanente.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Tras la inyección subcutánea de Enoxaparina puede aparecer frecuentemente (1-10 %), irritación local moderada, dolor y hematoma así como equimosis en el punto de inyección (dependientes de la técnica de inyección utilizada). En raros casos (0,01-01%), pueden observarse nódulos duros en el lugar de la inyección. Estos nódulos no contienen Enoxaparina y son más bien el resultado de una reacción inflamatoria. Se resuelven tras varios días y no son causa de interrupción del tratamiento. También se han señalado algunas observaciones muy raras (<0,01 %) de necrosis cutánea sobrevenida normalmente en el punto de la inyección. Estos fenómenos son precedidos habitualmente por la aparición de púrpura o de placas eritematosas infiltradas y dolorosas, con o sin signos generales. En este caso, es necesario suspender inmediatamente el tratamiento. El riesgo de osteoporosis es excepcional en caso de tratamiento de una duración estimada de 4 meses.
- Trastornos del sistema inmunológico: Raramente (0,01-0,1%) se han notificado casos aislados de trombocitopenia inmunoalérgica. En algunos casos la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de la extremidad. Aunque en muy raras ocasiones (<0,01%), se pueden dar casos de reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) o sistémicas incluyendo reacciones anafilactoides/anafilácticas, (eritema, asma bronquial, fiebre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares,) En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos muy raros (<0,01%) de vasculitis cutánea por hipersensibilidad.

En todas las visitas clínicas se realiza determinación de Presión Arterial, peso y proteinuria en labstics, y se evalúan los acontecimientos adversos en el caso de que

aparezcan mediante la historia clínica.

Además, en las pacientes del grupo de tratamiento se monitoriza el cumplimiento de la medicación mediante la recogida de la caja con los viales de administración vacíos en cada una de las visitas y, en la medida de lo posible, se justifica por escrito de las dosis que no se han administrado.

En cualquier visita no programada debido a que surjan complicaciones se realiza la misma exploración que en las visitas seriadas.

5.4.2. Ecografías obstétricas:

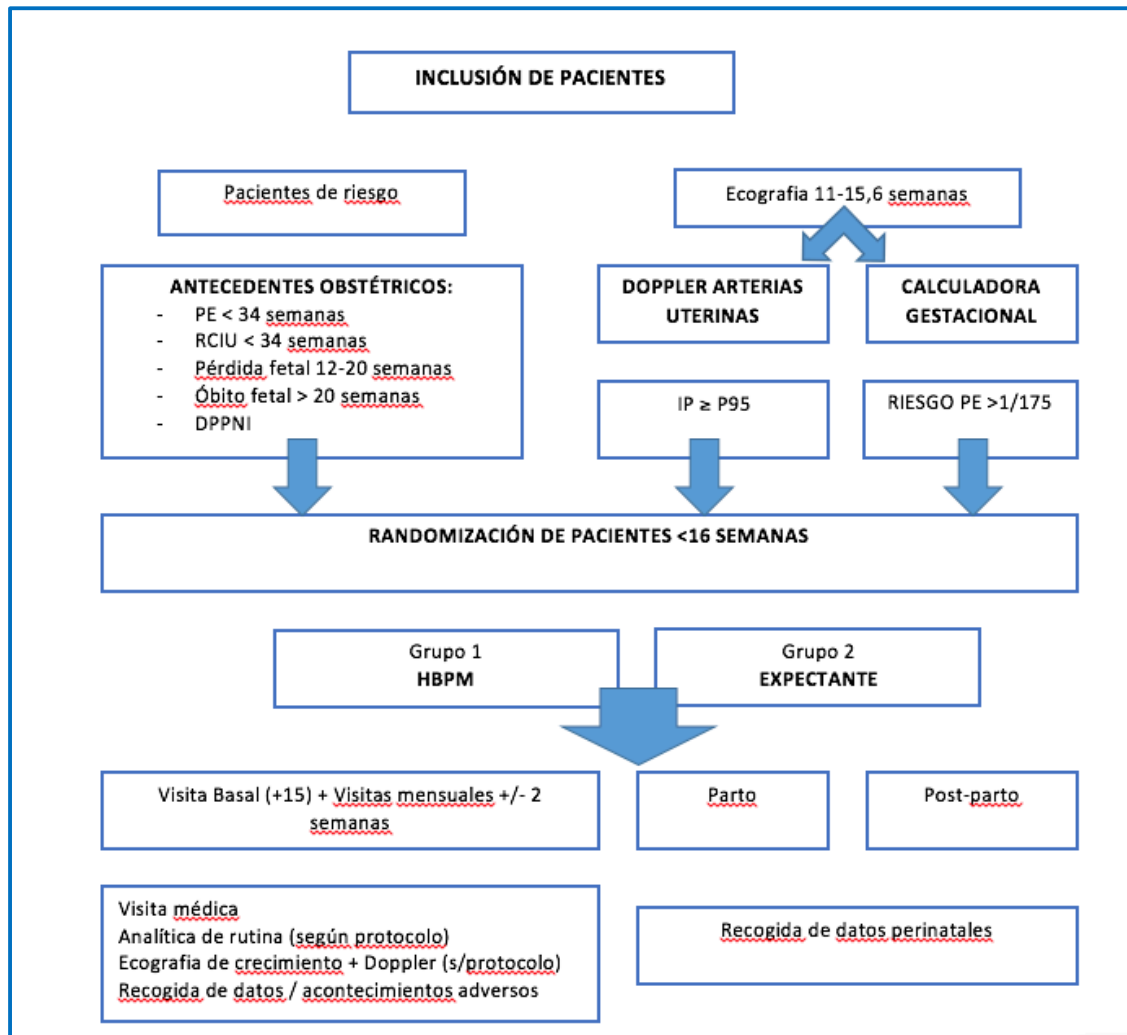
Se realiza el estudio de biometrías fetales, medición del Índice de Líquido Amniótico, determinación del Doppler de la arteria umbilical y el Doppler de las arterias uterinas tanto a las 20 semanas como a las 30-34 semanas de gestación.

5.4.3. Analíticas sanguíneas:

Se realizan en el 1er, 2do y 3er trimestre coincidiendo con las analíticas de rutina del embarazo y se determinan: valorar de Hemoglobina, Hematocrito y Plaquetas; factores de coagulación (mínimo en la analítica del 3er trimestre) y parámetros bioquímicos a criterio del facultativo.

Se realiza una analítica a la semana de haber iniciado el tratamiento únicamente en el grupo asignado a la administración de la HBPM.

5.5. Diagrama esquemático del ensayo.



5.6. Criterios de retirada de los sujetos:

- Necesidad de tratamiento con heparina por factores de riesgo que aparezcan durante la gestación (TVP, TEP).
- Seroconversión CMV o toxoplasmosis que se diagnostiquen tras la randomización.
- Malformaciones fetales graves o alteraciones cromosómicas que se diagnostiquen tras la randomización.
- Aborto (antes de las 20 semanas).

- Interrupción legal de la gestación.
- Aparición de reacciones de hipersensibilidad a la Enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.
- Aparición de trombocitopenia o trombosis secundaria a la Enoxaparina.
- Aparición de lesiones orgánicas que puedan determinar hemorragia, como la úlcera péptica activa y el ictus hemorrágico no debido a embolismo sistémico.
- Aparición de hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada.
- Cuando se presenten otros acontecimientos adversos considerados graves o no graves y que obliguen a la suspensión del medicamento.
- Por voluntad de la paciente.
- Interrupción del tratamiento a cualquier edad gestacional ante el inicio inminente del parto.

Los sujetos retirados no van a ser reemplazados, sino que el diseño del estudio ya prevé un 15% de pérdidas para subsanar estas causas.

5.7. Notificación de efectos adversos:

Se considera Acontecimiento Adverso (AA) cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de un ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Se considera Reacción Adversa cualquier reacción nociva y no intencionada a un

medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

Se considerará como Grave cualquier acontecimiento que provoque la muerte del paciente, amenace la vida del paciente, requiera la hospitalización o una prolongación de la hospitalización del paciente, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante o bien de lugar a una anomalía o malformación congénita.

También se notificarán como graves aquellos acontecimientos o reacciones que desde el punto de vista médico se consideren importantes, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Se realiza un seguimiento de todos los acontecimientos adversos hasta su resolución o, al menos, durante los 30 días posteriores a la discontinuación de los fármacos del estudio hasta que la toxicidad retorne a un grado 1 o hasta que la toxicidad se considere irreversible.

5.8. Variables a analizar:

La variable principal a analizar es la presencia de alguna complicación derivada de la insuficiencia placentaria en ambos grupos de tratamiento: preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), óbito fetal y desprendimiento de placenta normalmente inserta (DPPNI) en los grupos de estudio.

Otras variables a estudio son: determinar las complicaciones maternas secundarias al desarrollo de preeclampsia y/o RCIU en los diferentes grupos del estudio establecidos: sdr. HELLP, eclampsia, edema agudo de pulmón atribuible a preeclampsia, hemorragia intracraneal atribuible a preeclampsia, ingreso en UCI, enfermedad tromboembólica venosa (ETE) gestacional. Y determinar los resultados perinatales en los diferentes grupos del estudio establecidos: edad gestacional al parto, ingreso en UCI Neonatal, pH cordón umbilical, hemorragia intraventricular, broncodisplasia pulmonar, enterocolitis necrotizante, sepsis y muerte neonatal.

5.9. Análisis estadístico:

El tamaño muestral estimado para demostrar una diferencia del 50% en la aparición de dichas complicaciones en el grupo con antecedentes obstétricos desfavorables a las que se administró tratamiento profiláctico con HBPM respecto a pacientes sin tratamiento asumiendo un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 es de 266 pacientes. Estimando un 21% de pérdidas, serían necesarios 110 gestantes en cada una de las ramas del estudio.

Las características basales de las pacientes y los resultados de las diferentes variables se comparan mediante el test de la T de Student para las variables cuantitativas y la prueba del Xi cuadrado para las variables cualitativas.

Todas las pacientes que se retiren serán analizadas según la rama de tratamiento a la que fueron asignadas (análisis por intención de tratamiento).

6. RESULTADOS

Entre marzo del año 2012 y noviembre del año 2015 se han evaluado un total de 278 pacientes de las cuales se han retirado 54 pacientes: 224 pacientes incluidas, 49 retiradas voluntarias y 5 retiradas de medicación.

Todas las pacientes han sido aleatorizadas en dos grupos en función de si recibían o no Heparina quedando repartidas: 134 pacientes en el grupo tratamiento y 144 en el grupo no tratamiento. La pérdida de pacientes ha sido mayor en el grupo de tratamiento en el que se han retirado un total de 36 pacientes y en el grupo control se han retirado del estudio un total de 18 pacientes, con significación estadística ($p 0,0096$). De manera que finalmente quedan 116 pacientes en el grupo control y 108 pacientes en el grupo de tratamiento con Heparina.

Estos resultados están descritos en la siguiente tabla 1:

DATOS INCLUSIÓN	Grupo		Total
	No HBPM	HBPM	
Intención de tratar	134 (100%)	144 (100%)	278 (100%)
Incluido	116 (86.57%)	108 (75%)	224 (80.58%)
Retirada del estudio	18 (13.43%)	31 (21.53%)	49 (17.63%)
Retirada medicación	0 (0%)	5 (3.47%)	5 (1.8%)

Tabla 1. Datos de inclusión de las pacientes a estudio

Los motivos de retirada del estudio han sido: la pérdida de seguimiento en 17 pacientes, violación del protocolo en 12 pacientes, 8 pacientes por retirada del consentimiento informado y 5 pacientes retiradas por aparición de enfermedad intercurrente que afecta a la participación en el estudio y 5 pacientes finalizaron la gestación en un aborto (tabla 2).

RETIRADA DEL ESTUDIO	Grupo		total
	No HBPM	HBPM	
No desea participar (retirada del consentimiento)	1 (5.26%)	7 (18.92%)	8 (2.8%)
Violación del protocolo	1 (5.26%)	11 (29.73%)	12 (4.3%)
Perdida de seguimiento	9 (47.37%)	8 (21.62%)	17 (6.1%)
Aparece enfermedad intercurrente clínicamente significativa que afecta la participación en el estudio	4 (21.05%)	1 (2.7%)	5 (1.7%)

Tabla 2. Tabla descriptiva de los motivos de retirada del estudio

Se han realizado dos análisis estadísticos: por intención de tratar y por protocolo:

- El análisis por intención de tratar es la forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos ingresados al estudio, de acuerdo al grupo que fueron asignados originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la randomización: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.
- El análisis por protocolo consiste en incluir sólo a aquellos pacientes que

recibieron la intervención asignada en la randomización.

6.1. Resultados estadísticos por intención de tratar:

En este análisis estadístico incluimos al total de 278 pacientes que han sido incluidas al inicio del estudio independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento y/o seguimiento. Respecto a los criterios de inclusión: 74 de las pacientes fueron incluidas por antecedentes obstétricos desfavorables.

Después de la aleatorización han quedado agrupadas en: 134 pacientes en el grupo de no tratamiento y 144 pacientes en el grupo de tratamiento con HBPM tal y como se muestra en la siguiente tabla 3, siendo ambos grupos homogéneos (p 0,8558).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia <34s	21 (15,67%)	20 (13,89%)	41 (14,75%)	0,8281
RCIU < 32 s	17 (12,69%)	18 (12,5%)	35 (12,59%)	0,9949
Óbito fetal	11 (8,21%)	11 (7,64%)	22 (7,91%)	0,9746
DPPNI	4 (2,99%)	5 (3,47%)	9 (3,24%)	1,0000
Art. Uterinas 1T	81 (60,45%)	84 (58,33%)	165 (59,35%)	0,7199
Riesgo de PE	55 (41,04%)	57 (39,58%)	112 (40,29%)	0,4711

Tabla 3. Agrupación de las pacientes en función del criterio de inclusión

Respecto a los datos demográficos, ambos grupos son homogéneos: no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a raza, edad gestacional en el momento de inclusión del estudio, paridad, tipo de concepción, antecedentes médicos y hábitos tóxicos tal y como se indica en la siguiente tabla 4.

DATOS DEMOGRÁFICOS	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Edad	33	33	33	0,2239
Etnia caucásica	93 (72,09%)	99 (73,33%)	192 (72,73%)	0,7801
Edad gestacional inclusión	12,6	12,7	12,7	0,9968
Concepción espontánea	121 (93,08%)	129 (95,56%)	250 (94,34%)	0,3827
Antecedentes médicos	34 (25,95%)	37 (27,41%)	71 (26,69%)	0,7888
Fumadoras	17 (12,98%)	20 (14,81%)	37 (13,91%)	0,7927

Tabla 4. Descripción de los datos demográficos.
Análisis por intención de tratar.

La edad media de las pacientes en el momento de la inclusión es de 33 años y se incluyeron a una edad gestacional media de 12,7 semanas. La mayoría de las pacientes son de raza caucásica. El 73,3% de las pacientes no tienen ningún antecedente patológico de interés. La concepción es espontánea en el 94,34% de los casos.

Respecto a los antecedentes obstétricos tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

En las visitas de control seriadas que se les iban practicando, no se han encontrado diferencias significativas respecto a aparición de complicaciones, tanto esperables (aparición de PE, RCIU, DPPNI u óbito fetal) como no esperables.

Respecto a las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria:

- Ha habido una incidencia de preeclampsia del 9.7% en el grupo no tratamiento versus 7.64% en el grupo de tratamiento con heparina sin que existan diferencias significativas en ambos grupos (p 0,5406) y una OR de 0,77 con un IC 95% de 0,33 a 1,78.
- La incidencia de RCIU es del 11.19% en el grupo sin tratamiento frente al 12.5% en el grupo de tratamiento (p 0,7366) con una OR de 1,13 con un IC 95% de 0,55 a 2,35.
- La incidencia de feto pequeño para edad gestacional es del 11.19% en el grupo sin tratamiento respecto al 10.42% en el grupo de HBPM (p 0,8347) con una OR de 0,92 y un IC 95% de 0,43 a 1,97.
- Ha habido un caso de óbito fetal en el grupo sin tratamiento (incidencia de 0.75%) y tres casos (2,08%) en el grupo de tratamiento, pero sin que existan tampoco diferencias estadísticamente significativas (p 0,3703 con OR de 2,83 y un IC 95% de 0,29 a 27,54).
- La incidencia de DPPNI ha sido mayor en el grupo de tratamiento con HBPM con una incidencia del 11,81% respecto al 5,22% en el grupo sin tratamiento, pero estas diferencias no han llegado a tener significación estadística (p 0,0509 y OR 2,43 con un IC 95% de 0,97 a 6,06).

La incidencia de complicaciones secundarias a la insuficiencia placentaria está descrita en la siguiente tabla 5:

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia	13 (9,7%)	11 (7,64%)	24 (8,63%)	0,5406
RCIU	15 (11,19%)	18 (12,5%)	33 (11,87%)	0,7366
PEG	15 (11,19%)	15 (10,42%)	30 (10,79%)	0,8347
Muerte fetal	1 (0,75%)	3 (2,08%)	4 (1,44%)	0,6233
DPPNI	7 (5,22%)	17 (11,81%)	24 (8,63%)	0,0509

Tabla 5: Resultados de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.
Análisis por intención de tratar.

Respecto a las complicaciones maternas secundarias al desarrollo de preeclampsia y/o RCIU:

- La incidencia de Sdr. Hellp ha sido del 2,59% en el grupo sin tratamiento sin encontrar ningún caso en el grupo de tratamiento con HBPM (p 0,1107).
- Ha habido un caso de Edema agudo de pulmón en cada grupo sin diferencias significativas estadísticamente (p 1,000)
- Ha habido un único caso de ingreso en UCI (0,75%) en el grupo sin tratamiento con HBPM (p 0,4820).
- No se ha descrito ningún caso de eclampsia.
- Ha habido un episodio tromboembólico venoso gestacional en el grupo de tratamiento con HBPM sin que existan diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados están descritos en la siguiente tabla 6:

COMPLICACIONES MATERNAS	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Sdr Hellp	3 (2,24%)	0 (0%)	3 (1,08%)	0,1107
Eclampsia	0	0	0	-
Edema Agudo Pulmón	1 (0,86%)	1 (0,93%)	2 (0,89%)	1,0000
Hemorragia intracraneal	1 (0,75%)	0	1 (0,36%)	0,4820
Ingreso en UCI	1 (0,75%)	0 (0%)	1 (0,36%)	0,4820
EDEV gestacional	0	1 (0,69%)	1 (0,36%)	1,0000

Tabla 6: Complicaciones maternas secundarias a Preeclampsia y/o RCIU.
Análisis por intención de tratar.

Fue una misma paciente (en el grupo que no llevaba tratamiento con HBPM) la que acabó ingresada en la UCI con hemorragia intracraneal y edema agudo de pulmón.

La edad media gestacional al parto ha sido a la semana 39, sin haber diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (p 0,5651).

El inicio del parto fue espontáneo en la mayoría de casos (52,59%). La inducción ha sido necesaria en el 35,78% y fue necesaria la cesárea electiva en el 10,3% de los casos. No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El tipo de parto en la mayoría de los casos y en ambos grupos ha sido vía vaginal con un 61,21% de partos eutócicos, un 1,29% parto mediante espátulas, el 8,62% finalizaron en fórceps, el 3,88% mediante vacuum.

El peso medio al nacer ha sido de 3030 gramos en ambos grupos, sin existir diferencias estadísticamente significativas (p 0,7253).

Respecto a los valores de Apgar, tampoco existen diferencias significativas ni en el minuto 1 ni en el minuto 5, con una media de Apgar de 9 en el minuto 1 y un valor de 10 en el minuto 5.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en los resultados de los pH arterial y venoso (p 0,23).

En la siguiente tabla están descritos los datos del parto (tabla 7):

DATOS DEL PARTO	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Espontáneo	64 (56,14%)	58 (49,15%)	122 (52,59%)	0,2818
Eutócico	68 (59,65%)	74 (62,71%)	142 (61,21%)	0,8854
Peso	3030gr	3030gr	3030gr	0,7253
Apgar 1'	9	9	9	0,2371
Apgar 5'	10	10	10	0,8947
Ph arterial	7,24	7,24	7,24	0,7458
Ph venoso	7,31	7,32	7,31	0,2309

Tabla 7. Descripción de los datos del parto. Análisis por intención de tratar.

A nivel de complicaciones postparto no ha habido diferencias entre ambos grupos (p 0,08), tampoco hemos hallado diferencias significativas respecto a días de estancia hospitalaria con una media de 4 días de ingreso (p 0,1268 con una OR de 1,12 y un IC 95% de 0,98 a 1,29).

Respecto a los resultados perinatales:

- La incidencia de parto prematuro (definido como partos por debajo de la semana 37 de embarazo) es del 13,84% y no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,3404 con una OR de 0,70 y un IC 95% de 0,34 a 1,45).
- Se ha evaluado también la incidencia de partos por debajo de la semana 34 es del 6% sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,5086 y una OR de 0,71 y un IC 95% de 0,26 a 1,96).
- Respecto a recién nacidos con bajo peso hay una incidencia del 11.19% en el grupo sin tratamiento y del 10,42% en el grupo con HBPM y tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,8347).
- No hay diferencias respecto al ingreso en UCI neonatal (p 0,8821) pero parece haber una disminución en los días de ingreso en los neonatos del grupo de tratamiento con HBPM sin que haya significación estadística (p 0,0624).
- Sólo ha habido un caso de hemorragia intraventricular en el grupo sin tratamiento con HBPM, sin haber diferencias significativas.
- Ha habido 4 casos de sepsis neonatal en el grupo que no lleva el tratamiento (incidencia de 3,88%) pero no hay significación estadística en comparación con el grupo de tratamiento con HBPM.
- No ha habido ningún caso de broncodisplasia pulmonar ni muerte neonatal.

Los resultados perinatales están descritos en la siguiente tabla 8:

Resultados PERINATALES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Prematuridad <37w	19 (14,18%)	15 (10,42%)	34 (12,23%)	0,3387
Prematuridad <34w	9 (6,72%)	7 (4,86%)	16 (5,76%)	0,5069
Bajo Peso	15 (11,19%)	15 (10,42%)	30 (10,79%)	0,8347
Ingreso en UCIn	8 (5,97%)	8 (5,56%)	16 (5,76%)	0,8821
Días ingreso en UCI	10	3,5	5	0,0624
Hemorragia intraventricular	1 (0,97%)	0	1 (0,49%)	1,0000
Broncodisplasia pulmonar	0	0	0	-
Enterocolitis necrotizante	0	1 (1%)	1 (0,49%)	0,3319
Sepsis neonatal	4 (3,88%)	0	4 (1,97%)	0,1862
Muerte neonatal	0	0	0	-

Tabla 8. Resultados perinatales. Análisis por intención de tratar.

También se ha evaluado la variable compuesta que conlleva la aparición de alguno de los siguientes criterios: aparición de preeclampsia y/o RCIU y/o óbito fetal y/o DPPNI (complicaciones totales) sin objetivar diferencias estadísticamente significativas con una incidencia total de complicaciones del 33,45% (tabla 9).

Tampoco objetivamos diferencias estadísticamente significativas cuando agrupamos las complicaciones maternas ni las complicaciones neonatales: encontramos un 0,75% de complicaciones maternas en el grupo sin tratamiento vs 0,69% en el grupo de tratamiento (p 1,000 con una OR de 0,93 con IC 95% de 0,06 a 15,02. Y tenemos un

15,67% de complicaciones neonatales en el grupo sin tratamiento en comparación con un 13,89% en el grupo con tratamiento sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas (p 0,6753 con una OR de 0,87 y un IC 95% de 0,45 a 1,68).

Los resultados quedan reflejados en la tabla 9:

VARIABLE COMPUESTA	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Complicaciones totales	43 (32,09%)	50 (34,72%)	93 (33,45%)	0,6420
Complicaciones maternas	1 (0,75%)	1 (0,69%)	2 (0,72%)	1,0000
Complicaciones neonatales	21 (15,67%)	20 (13,89%)	41 (14,75%)	0,6753

Tabla 9. Resultados de las variables compuestas.
Análisis por intención de tratar.

6.2. Resultados estadísticos por protocolo:

Del total de 278 pacientes quedan un total de 224 pacientes repartidas en 116 pacientes en la rama de no tratamiento y 108 pacientes en la rama de tratamiento con HBPM.

Respecto a los criterios de inclusión:

- En el grupo de antecedentes obstétricos desfavorables con estudio de trombofilia realizado previamente y con resultado negativo encontramos un total de 56 pacientes.
- En el grupo de inclusión por alteración del Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre tenemos un total de 133 pacientes.

- En el grupo de riesgo de Preeclampsia a través de la calculadora gestacional tenemos 93 pacientes; también todas ellas repartidas de forma homogénea en grupo no tratamiento y en grupo de tratamiento con HBPM.

Todos los grupos han quedado homogéneamente agrupados en grupo tratamiento y en grupo control sin tratamiento.

En la siguiente tabla 10 está descrita la distribución de las pacientes en función del criterio de inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Grupo		total
	No HBPM	HBPM	
Preeclampsia <34s	18 (15,52%)	13 (12,04%)	31 (13,84%)
RCIU < 32 s	10 (8,62%)	13 (12,04%)	23 (12,59%)
Óbito fetal	9 (7,76%)	8 (7,41%)	17 (7,59%)
DPPNI	4 (3,45%)	2 (1,85%)	6 (2,68%)
Art. Uterinas 1T	70 (60,34%)	63 (58,33%)	133 (59,38%)
Riesgo de PE	51 (43,97%)	42 (38,69%)	93 (41,52%)

Tabla 10. Agrupación de las pacientes en función de los criterios de inclusión. Análisis por protocolo.

Como objetivamos en la tabla 11 sobre los datos demográficos, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros descritos si comparamos ambos grupos (Tratamiento con HBPM vs no tratamiento).

La edad media de las pacientes en el momento de inclusión es de 33 años (p 0,4486). El 72,48% son de raza caucásica (p 0,7255). Se incluyeron en el estudio a una edad gestacional media de 12,7 semanas (p 0,359). El 25,91% de las pacientes presenta algún antecedente médico de interés (p 0,4347). Y el 13,18% de las pacientes son pacientes fumadoras (p 0,8471).

DATOS DEMOGRÁFICOS	Grupo		total
	No HBPM	HBPM	
Edad	33,05	33,1	33,06
Etnia caucásica	79 (70,54%)	79 (74,53%)	158 (72,48%)
Edad gestacional inclusión	13	12,6	12,7
Concepción espontánea	107 (94,698%)	102 (96,23%)	209 (95,43%)
Antecedentes médicos	27 (23,68%)	30 (28,3%)	57 (25,91%)
Fumadoras	14 (12,28%)	15 (14,15%)	29 (13,18%)

Tabla 11. Datos demográficos de la población a estudio.
Análisis por protocolo.

Respecto al historial médico, tampoco existen diferencias significativas entre ambos grupos. En la siguiente tabla están descritos los resultados (tabla 12):

HISTORIAL MÉDICO	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
HTA	7 (6,14)	5 (4,72)	12 (5,45)	0,4533
Autoinmunes	1 (0,88%)	1 (0,94%)	2 (0,91%)	0,6815
Renal	1 (0,88%)	0 (0%)	1 (0,45%)	0,2822
Diabetes	1 (0,88%)	2 (1,89%)	3 (1,36%)	0,5541
Hipotiroidismo	5 (4,39%)	5 (4,72%)	10 (4,55%)	0,6007
Hipertiroidismo	2 (1,75%)	3 (2,83%)	5 (2,27%)	0,6941
Otros	21 (18,42%)	21 (19,81%)	42 (19,09%)	0,1698

Tabla 12. Descripción de historial médico.
Análisis por protocolo.

El 94,12%% son pacientes nulíparas (p 0,0595). El 95,43% han sido concepciones espontáneas sin que existan diferencias entre ambos grupos (p 0,7494). No existen diferencias en la edad gestacional en el momento de inclusión de las pacientes con una edad gestacional media de 12 semanas.

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas respecto a la aparición de complicaciones (ni esperables ni no esperables) en las visitas de control.

Respecto a las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria:

- Ha habido una incidencia de preeclampsia del 11,21% en el grupo no tratamiento versus 8,33% en el grupo de tratamiento con heparina sin que existan diferencias significativas en ambos grupos (p 0,4702 con una OR 0,72 y un IC 95% de 0,29 a 1,76).

- La incidencia de RCIU es del 11,21% en el grupo sin tratamiento frente al 14,81% en el grupo de tratamiento sin que las diferencias lleguen a ser significativas (p 0,4216, con OR 1,38 con IC 95% de 0,63 a 1,02).
- La incidencia de feto pequeño para edad gestacional es del 10,34% en el grupo sin tratamiento respecto al 12,96% en el grupo de HBPM (p 0,5410 con una OR de 1,29 y un IC 95% de 0,57 a 2,93).
- Ha habido un caso de óbito fetal en cada grupo (incidencia de 0,86% en el grupo sin tratamiento versus 0,93% en el grupo de tratamiento) sin que existan tampoco diferencias estadísticamente significativas (p 0,4216 con una OR de 1,07 y un IC 95% de 0,07 a 17,40).
- La incidencia de DPPNI ha sido del 3,45% en el grupo sin tratamiento respecto al 1,85% en el grupo de HPBM (p 0,6845 y una OR de 0,53 y un IC 95% de 0,09 a 2,94).

La incidencia de complicaciones secundarias a la insuficiencia placentaria está descrita en la siguiente tabla 13:

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia	13 (11,21%)	9 (8,33%)	22 (9,82%)	0,4702
RCIU	13 (11,21%)	16 (14/,81%)	29 (12,95%)	0,4216
PEG	12 (10,34%)	14 (12,96%)	26 (11,61%)	0,5410
Muerte fetal	1 (0,86%)	1 (0,93%)	2 (0,89%)	1,0000
DPPNI	4 (3,45%)	2 (1,85%)	6 (2,68%)	0,6845

Tabla 13: Complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.
Análisis por protocolo.

Respecto a las complicaciones maternas secundarias al desarrollo de preeclampsia y/o RCIU:

- La incidencia de Sdr. Hellp ha sido del 2,59% en el grupo sin tratamiento versus ningún caso en el grupo de tratamiento con HBPM (p 0,2476).
- Ha habido un caso de Edema agudo de pulmón en el grupo sin tratamiento sin diferencias significativas estadísticamente (p 1,000).
- Sólo ha habido un caso de ingreso en UCI que se ha dado en el grupo sin tratamiento (0,86%) sin significación estadística respecto al grupo con tratamiento con HBPM (p 1,0000).
- No se han descrito ni casos de eclampsia ni episodios tromboembólicos venosos gestacionales en ninguno de los dos grupos.

Los resultados están descritos en la siguiente tabla 14:

COMPLICACIONES MATERNAS	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Sdr Hellp	3 (2,59%)	0 (0%)	3 (1,34%)	0,2476
Eclampsia	0	0	0	-
Edema Agudo Pulmón	1 (0,86%)	0	1 (0,45%)	1,0000
Hemorragia intracraneal	1 (0,86%)	0	1 (0,45%)	1,0000
Ingreso en UCI	1 (0,86%)	0 (0%)	1 (0,45%)	1,0000
EDEV gestacional	0	0	0	-

Tabla 14: Complicaciones maternas secundarias a Preeclampsia y/o RCIU. Análisis por protocolo.

El parto se ha iniciado de forma espontánea en el 53,27% de los casos; se han inducido el 35,51% de los casos y el 10,75% ha requerido una cesárea electiva.

La semana gestacional media del parto ha sido la 39 sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos (p 0,9858).

El 59,35% de los partos han sido eutócicos, el 1,4% ha finalizado mediante espátulas, el 8,88% mediante fórceps y el 4,21% con vacuum, sin que existan diferencias significativas en ambos grupos.

El peso medio al nacer ha sido de 3030 gramos en ambos grupos (p 0,8825); no se han encontrado diferencias respecto a los valores de Apgar al minuto 1 y al minuto 5 con un valor medio de 9 en el minuto 1 y 10 en el minuto 5 (p 0,2252 y p 0,866 respectivamente). Tampoco existen diferencias en los resultados de los gases arterial y venoso con resultados de 7,24 en el pH arterial (p 0,7450) y 7,31 en el pH venoso (p 0,4710).

Los datos del parto están descritos en la siguiente tabla (tabla 15):

DATOS DEL PARTO	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Espontáneo	62 (57,41%)	52 (49,15%)	114 (53,27%)	0,4981
Eutócico	63 (58,33%)	64 (60,38%)	127 (59,35%)	0,9525
Peso	3040gr	3025gr	3030gr	0,8225
Apgar 1'	9	9	9	0,2252
Apgar 5'	10	10	10	0,8666
Ph arterial	7,24	7,24	7,24	0,7450
Ph venoso	7,31	7,31	7,31	0,4710

Tabla 15. Descripción datos del parto.
Análisis por protocolo

Se han analizado los días de estancia hospitalaria siendo de 4 días en el grupo sin tratamiento con HBPM y 5,5 días en el grupo de tratamiento sin significación estadística (p 0,3230 y una OR de 1,09 con IC 95% de 0,95 a 1,25).

Respecto a los resultados perinatales:

- La incidencia de parto prematuro (definido como partos por debajo de la semana 37 de embarazo) es del 14,66% en el grupo sin tratamiento y 12,96% en el grupo de tratamiento sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con una p 0,7140 y una OR de 0,87 y un IC 95% de 0,40 a 1,86).
- Se ha evaluado también la incidencia de partos por debajo de la semana 34 es del 6% sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,5410 con una OR 0,79 y un IC 95% de 0,27 a 2,37).

- Respecto a Recién nacidos con bajo peso hay una incidencia del 11,61% y tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- No hay diferencias respecto al ingreso en UCI neonatal, pero sí se han encontrado diferencias en referencia al número de días de ingreso en UCI neonatal, siendo necesario mayor estancia en el grupo sin tratamiento con heparina (12 días respecto a 3,5 días con una p 0,0275).
- Sólo ha habido un caso de hemorragia intraventricular en el grupo sin tratamiento con HBPM, sin haber diferencias significativas.
- Ha habido 4 casos de sepsis neonatal en el grupo que no lleva el tratamiento (incidencia de 4,04%) pero no hay significación estadística en comparación con el grupo de tratamiento con HBPM.
- No ha habido ningún caso de broncodisplasia pulmonar ni muerte neonatal.

Los resultados perinatales están descritos en la siguiente tabla 16:

Resultados PERINATALES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Prematuridad <37w	17 (14,66%)	14 (12,96%)	31 (13,84%)	0,7140
Prematuridad <34w	8 (6,9%)	6 (5,56%)	14 (6,25%)	0,6787
Bajo Peso	12 (10,34%)	14 (12,96%)	26 (11,61%)	0,5410
Ingreso en UCIn	7 (6,03%)	8 (7,41%)	15 (6,7%)	0,6812
Días ingreso en UCI	12	3,5	5	0,0275
Hemorragia intraventricular	1 (1,01%)	0	1 (0,53%)	0,8246
Broncodisplasia pulmonar	0	0	0	-
Enterocolitis necrotizante	0	1 (1,14%)	1 (0,53%)	0,4027
Sepsis neonatal	4 (4,04%)	0	4 (2,14%)	0,1214
Muerte neonatal	0	0	0	-

Tabla 16. Resultados perinatales. Análisis por protocolo.

Si evaluamos como variable compuesta la aparición de alguno de los siguientes criterios: aparición de preeclampsia y/o RCIU y/o óbito fetal y/o DPPNI (complicaciones totales) tampoco objetivamos diferencias estadísticamente significativas con una incidencia total de complicaciones del 30,17% en el grupo sin tratamiento versus 29,63% en el grupo con HBPM con p 0,9294 y una OR de 0,97 y un IC 95% de 0,55 a 1,73 (tabla "x").

Tampoco objetivamos diferencias estadísticamente significativas cuando agrupamos las complicaciones maternas ni las complicaciones neonatales (tabla 17).

VARIABLE COMPUESTA	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Complicaciones totales	35 (30,17%)	32 (29,63%)	67 (29,91%)	0,9294
Complicaciones maternas	1 (0,86%)	0	1 (0,45%)	1,0000
Complicaciones neonatales	19 (16,38%)	19 (17,59%)	38 (16,96%)	0,8090

Tabla 17. Resultados en función de variables compuestas.
Análisis por protocolo.

Respecto al cumplimiento con el tratamiento con heparina:

- El 74,7% de las pacientes se administra correctamente la medicación. Entre los motivos del no cumplimiento están: olvido de dosis, abandono de la medicación por no deseo de inyección, miedo a las agujas y un caso de epistaxis.
- Tuvo que retirarse la medicación de la heparina a 17 pacientes: 15 pacientes por no deseo de inyectarse de la medicación, 1 caso por plaquetopenia y 1 caso por epistaxis.

Respecto a los efectos secundarios con la administración de heparina se han descrito: un caso de epistaxis a la semana del inicio del tratamiento y un caso de plaquetopenia que finalizó en Púrpura trombocitopénica idiopática, sin tener relación con la administración de la HBPM.

6.3. Análisis en función de criterio de inclusión

Si desglosamos los resultados en función del criterio de inclusión:

6.3.1. Pacientes incluidas por antecedentes obstétricos desfavorables

Si evaluamos a las pacientes por Intención de tratar (n=74) encontramos que la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en estas pacientes es:

- Preeclampsia: 17,14% en el grupo no tratamiento versus 10,26% en el grupo de tratamiento con HBPM, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,5020 con una OR de 0,55 y un IC 95% de 0,14 a 2,15).
- RCIU: hay una tasa de 11,43% en el grupo de no tratamiento versus 23,08% en el grupo de tratamiento con heparina sin significación estadística (p 0,1886 y OR de 2,32 y un IC 95% de 0,65 a 8,36).
- Óbito fetal: incidencia de 2,86% en el grupo sin tratamiento y de 7,69% en el grupo con HBPM sin que haya diferencias estadísticamente significativas (p 0,6168 y una OR de 2,83 con un IC 95% 0,28 a 28,58).
- DPPNI: Encontramos una de 11,43% en el grupo sin tratamiento respecto a 20,51% en el grupo con tratamiento. Pero estas diferencias no son significativas estadísticamente (p 0,2898 y una OR de 0,53 con IC 95% de 0,09 a 2,94).
- Tampoco se objetiva que con el tratamiento con HBPM se consiga una reducción de la tasa de parto prematuro (ni por debajo de las 37 semanas ni por debajo de las 34 semanas) con un valor estadístico de p 0,5954 (OR de 0,75 con IC 95% de 0,25 a 2,21) y p 0,9943 (OR 1,41 y IC 95% de 0,36 a 5,47) respectivamente.
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI): encontramos una tasa similar de complicaciones en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas:

51,43% en el grupo sin tratamiento y 51,28% en el grupo con HBPM con p 0,9900 y una OR de 0,99 y un IC 95% de 0,40 a 2,48.

- A nivel de complicaciones maternas, no se observan diferencias entre ambos grupos (incidencia del 2,86% en el grupo no HBPM y del 2,56% en el grupo con HBPM con p 1,0000 y una OR de 0,89 con IC 95% de 0,05 a 14,86).
- Tampoco a nivel neonatal se obtienen mejores resultados en el grupo que se administra la HBPM: incidencia de 25,71% de complicaciones neonatales en el grupo sin tratamiento respecto al 25,64% en el grupo con tratamiento (p 0.9943 con una OR de 0,996 y un IC 95% de 0,350 a 2,831).

Estos resultados están descritos en la siguiente tabla 18:

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia	6 (17,14%)	4 (10,26%)	10 (13,51%)	0,5020
RCIU	4 (11,43%)	9 (23,08%)	13 (17,57%)	0,1886
PEG	3 (8,57%)	3 (7,69%)	6 (8,11%)	1,0000
Muerte fetal	1 (2,86%)	3 (7,69%)	4 (5,41%)	0,6168
DPPNI	4(11,43%)	8 (20,51%)	12 (16,22%)	0,2898
Parto prematuro <37w	9 (25,71%)	8 (20,51%)	17 (22,97%)	0,5954
Parto prematuro <34w	4 (11,43%)	6 (15,38%)	10 (13,51%)	0,7398
Variable compuesta	18 (51,43%)	20 (51,28%)	38 (51,35%)	0,9900
Variable materna compuesta	1 (2,86%)	1 (2,56%)	2 (2,7%)	1,0000
Variable neonatal compuesta	9 (25,71%)	10 (25,64%)	19 (25,68%)	0,9943

Tabla 18: Resultados en el grupo de inclusión de pacientes por Antecedentes Obstétricos desfavorables.
Análisis por Intención de Tratar.

No se objetivan diferencias ni en las complicaciones maternas secundarias a Preeclampsia y/o RCIU, ni en los días de estancia hospitalaria ni en la necesidad de ingreso en la UCI.

Si evaluamos a las pacientes de este grupo por Protocolo (n=54 pacientes):

- Preeclampsia: se objetiva una reducción del 21,43% al 10,71% con el tratamiento con HBPM, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,4688 con una OR de 0,44 y un IC 95% de 0,10 a 1,97).
- RCIU: hay una tasa de 7,14% en el grupo de no tratamiento versus 28,57% en el grupo de tratamiento con heparina sin significación estadística (p 0,776 y OR de 5,20 y un IC 95% de 0,99 a 27,23).
- Óbito fetal: incidencia de 3,57% en ambos grupos sin que haya diferencias estadísticamente significativas (p 1,0000 y una OR de 1 con un IC 95% 0,059 a 16,822).
- DPPNI: Encontramos una disminución de 10,71% en el grupo sin tratamiento respecto al 3,57% en el grupo con tratamiento. Pero estas diferencias no son significativas estadísticamente (p 0,6110 y una OR de 0,31 con IC 95% de 0,03 a 3,16).
- No se objetiva que con el tratamiento con HBPM se consiga una reducción de la tasa de parto prematuro (ni por debajo de las 37 semanas ni por debajo de las 34 semanas) con un valor estadístico de p 1,0000 (OR de 1 con IC 95% de 0,298 a 3,353) y p 0,7049 (OR 1,81 y IC 95% de 0,39 a 8,44) respectivamente.
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI): encontramos una reducción de complicaciones en el grupo de tratamiento con HBPM sin que sean diferencias estadísticamente significativas: 53,57% en el grupo sin tratamiento y 42,87% en el grupo con HBPM con p 0,4224 y una OR de 0,65 y un IC 95% de 0,23 a 1,87.
- Respecto a las complicaciones maternas, únicamente se ha objetivado un caso en el grupo de no tratamiento con una incidencia de 3,57% sin que las diferencias sean estadísticamente significativas (p 1,000).
- A nivel neonatal no se obtienen mejores resultados en el grupo que se administra la HBPM: incidencia de 25% de complicaciones neonatales en el grupo sin tratamiento respecto al 32,14% en el grupo con tratamiento (p 0,5541 con una OR de 1,42 y un IC 95% de 0,44 a 4,56).

Los resultados están descritos en la siguiente tabla (tabla 19):

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia	6 (21,43%)	3 (10,71%)	9 (16,07%)	0,4688
RCIU	2 (7,14%)	8 (28,57%)	10 (17,86%)	0,0776
PEG	3 (10,71%)	2 (7,14%)	5 (8,93%)	1,0000
Muerte fetal	1 (3,57%)	1 (3,57%)	2 (3,57%)	1,0000
DPPNI	3 (10,71%)	1 (3,57%)	4 (7,14%)	0,6110
Parto prematuro <37w	7 (25%)	7 (25%)	14 (25%)	1,0000
Parto prematuro <34w	3 (10,71%)	5 (17,86%)	8 (14,29%)	0,7049
Variable compuesta	15 (53,57%)	12 (42,86%)	27 (48,21%)	0,4224
Variable materna compuesta	1 (3,57%)	0 (0%)	1 (1,79%)	1,0000
Variable neonatal compuesta	7 (25%)	9 (32,14%)	16 (28,57%)	0,5541

Tabla 19: Resultados en el grupo de inclusión de pacientes por Antecedentes Obstétricos desfavorables.
Análisis por protocolo.

En este grupo hemos querido evaluar el impacto que podría tener la administración de la AAS:

Del total de 74 pacientes que se incluyeron por antecedentes obstétricos desfavorables, la mitad de ellas tomaban AAS. Y se ha visto que en el grupo de NO tratamiento con HBPM hay más pacientes que toman AAS respecto al grupo de tratamiento con HBPM

con diferencias estadísticamente significativas (p 0,0361 y una OR 0,37 con IC 95% 0,14 a 0,95). (tabla 20)

AAS	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
NO	13 (37,14%)	24 (61,54%)	37 (50%)	
SÍ	22 (62,86%)	15 (38,46%)	37 (50%)	0,0361

Tabla 20. Descripción de la agrupación de pacientes en función del tratamiento con AAS.

El hecho de que más de la mitad de las pacientes del grupo sin tratamiento con HBPM tomen AAS podría explicar que no se encuentren resultados estadísticamente significativos cuando evaluamos tanto la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria (Preeclampsia, RCIU, DPNNI y óbito fetal), como las complicaciones maternas y las complicaciones neonatales comparándolo con el grupo que lleva solamente HBPM o, en menor proporción, HBPM + AAS dado que, como hemos comentado anteriormente, con la administración de AAS de forma profiláctica durante la gestación en estas pacientes de riesgo se obtienen mejores resultados disminuyendo la incidencia de estas complicaciones.

6.3.2. Pacientes incluidas por cribado de primer trimestre (o bien Doppler de arterias uterinas de 1er T con IPm >p95) o bien por cribado gestacional de 1erT.

En el análisis por intención de tratar tenemos un total de 168 pacientes, que se corresponden con el 75% del total de las pacientes incluidas en el estudio.

La incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en estas pacientes es:

- Preeclampsia: 7,07 % en el grupo no tratamiento versus 6,67% en el grupo de tratamiento con HBPM, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,9092 con una OR de 0,94 y un IC 95% de 0,32 a 2,78).
- RCIU: hay una tasa de 11,11% en el grupo de no tratamiento versus 8,57% en el grupo de tratamiento con HBPM sin significación estadística (p 0,5421 y una OR de 0,75 y un IC 95% de 0,30 a 1,90).
- No se ha dado ningún caso de óbito fetal en ninguno de los dos grupos.
- DPPNI: Encontramos una tasa de 3,03% en el grupo sin tratamiento respecto al 8,57% en el grupo con tratamiento. Pero estas diferencias tampoco son significativas estadísticamente: p 0,0928 y OR de 3 con IC 95% de 0,788 a 11,422.
- Se objetiva que con el tratamiento con HBPM hay una reducción de la tasa de parto prematuro (tanto por debajo de las 37 semanas como por debajo de las 34 semanas) pero con valores estadísticos no significativos de p 0,3751 (OR 0,64 y un IC 95% de 0,23 a 1,74) y p 0,1102 (OR 0,18 y IC 95% de 0,02 a 1,58) respectivamente.
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI), no existen diferencias significativas entre ambos grupos con una incidencia del 25,25% en el grupo sin tratamiento y del 28,57% en el grupo con tratamiento con HBPM (p 0,5934 y OR de 1,18 y un IC 95% de 0,64 a 2,20).
- No se han documentado complicaciones maternas en este grupo.
- Tampoco a nivel neonatal se obtienen mejores resultados en el grupo que se administra la HBPM: incidencia de 12,12% de complicaciones neonatales en el grupo sin tratamiento respecto al 9,52% en el grupo con tratamiento (p 0,5500 con OR de 0,76 y IC 95% de 0,31 a 1,86).
- No hay tampoco diferencias estadísticamente significativas en los días de ingreso hospitalario, con una media de 4 días de ingreso (p 0,5384).

Los resultados descritos se hayan en esta tabla (tabla 21):

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia	7 (7,07%)	7 (6,67%)	14 (6,86%)	0,9092
RCIU	11 (11,11%)	9 (8,57%)	20 (9,8%)	0,5421
PEG	12 (12,12%)	12 (11,43%)	24 (11,76%)	0,8780
Muerte fetal	0	0	0	-
DPPNI	3 (3,03%)	9 (8,57%)	12 (5,88%)	0,0928
Parto prematuro <37w	10 (10,1%)	7 (6,67%)	17 (8,33%)	0,3751
Parto prematuro <34w	5 (5,05%)	1 (0,95%)	6 (2,94%)	0,1102
Variable compuesta	25 (25,25%)	30 (28,57%)	55 (26,96%)	0,5934
Variable neonatal compuesta	12 (12,12%)	10 (9,52%)	22 (10,78%)	0,5500

Tabla 21. Resultados de complicaciones en el grupo de inclusión por cribado de 1er Trimestre y Doppler de arterias uterinas en 1er trimestre.
Análisis por intención de tratar.

Si tenemos en cuenta el análisis por protocolo en estas pacientes (n=168):

- Preeclampsia: 7,95 % en el grupo no tratamiento versus 7,5% en el grupo de tratamiento con HBPM, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,9123 con una OR de 0,94 y un IC 95% de 0,30 a 2,92).

- RCIU: hay una tasa de 12,5% en el grupo de no tratamiento versus 10% en el grupo de tratamiento con HBPM, pero sin que estas diferencias tengan significación estadística (p 0,6094 y una OR de 0,78 y un IC 95% de 0,30 a 2,04).
- No se ha dado ningún caso de óbito fetal en ninguno de los dos grupos.
- DPPNI: Encontramos un caso de DPPNI en cada grupo sin diferencias significativas estadísticamente: p 1,000 y OR de 1,10 con IC 95% de 0,07 a 17,90.
- Se objetiva que con el tratamiento con HBPM hay una reducción de la tasa de parto prematuro (tanto por debajo de las 37 semanas como por debajo de las 34 semanas) pero con valores estadísticos no significativos de p 0,5748 (OR 0,75 y un IC 95% de 0,27 a 2,07) y p 0,7298 (OR de 0,21 y IC 95% de 0,02 a 1,84) respectivamente.
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI), no existen diferencias significativas entre ambos grupos con una incidencia del 22,73% en el grupo sin tratamiento y del 25% en el grupo con tratamiento con HBPM (p 0,7298 y OR de 1,13 y un IC 95% de 0,56 a 2,31).
- No se han registrado complicaciones maternas en este grupo.
- Tampoco a nivel neonatal se obtienen mejores resultados en el grupo que se administra la HBPM: incidencia de 13,64% de complicaciones neonatales en el grupo sin tratamiento respecto al 12,5% en el grupo con tratamiento (p 0,8274 con OR de 0,90 y IC 95% de 0,37 a 2,22).

Los resultados están descritos en la siguiente tabla (tabla 22):

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
Preeclampsia	7 (7,95%)	6 (7,5%)	13 (7,74%)	0,9123
RCIU	11 (12,5%)	8 (10%)	19 (11,31%)	0,6094
PEG	9 (10,23%)	12 (15%)	21 (12,5%)	0,3502
Muerte fetal	0	0	0	-
DPPNI	1 (1,14%)	1 (1,25%)	2 (1,19%)	1,0000
Parto prematuro <37w	10 (11,36%)	7 (8,75%)	17 (10,12%)	0,5748
Parto prematuro <34w	5 (5,68%)	1 (1,25%)	6 (3,57%)	0,2135
Variable compuesta	20 (22,73%)	20 (25%)	40 (23,81%)	0,7298
Variable neonatal compuesta	12 (13,64%)	10 (12,5%)	22 (13,1%)	0,8274

Tabla 22. Resultados de complicaciones en el grupo de inclusión por cribado de 1er Trimestre y Doppler de arterias uterinas en 1er trimestre.
Análisis por protocolo.

En este grupo de pacientes seleccionadas a través del screening de riesgo de preeclampsia en el 1er trimestre, también hemos evaluado el impacto de la administración de AAS que podría tener en los resultados obtenidos.

Del total de 204 pacientes que tenemos en este grupo, sólo 9 pacientes tomaban AAS y han quedado homogéneamente repartidas entre grupo sin tratamiento y grupo con tratamiento con HBPM (sin que hay significación estadística).

Los resultados quedan descritos en la siguiente tabla (tabla 23):

AAS	Grupo		total	P-value
	No HBPM	HBPM		
NO	95 (95,96%)	100 (95,24%)	195 (95,59%)	
SÍ	4 (4,04%)	5 (4,76%)	9 (4,41%)	1,000

Tabla 23. Descripción de la agrupación de pacientes en función del tratamiento con AAS.

De manera que en los resultados que hemos obtenido, no existen diferencias entre ambos grupos a pesar de la administración conjunta de AAS en algunas de las pacientes.

6.4. Análisis en función de tratamiento con AAS

Hemos querido realizar una evaluación de los datos en función de si las pacientes recibían AAS o no, independientemente del criterio de inclusión por el que entraron a participar en el estudio.

Tenemos un total de 46 pacientes a las cuales se les administró AAS desde el inicio de la gestación.

En el análisis por intención de tratar encontramos:

- Preeclampsia: hay una reducción de la incidencia del 26,92% en el grupo de tratamiento con sólo AAS versus 15% en el grupo de tratamiento con HBPM + AAS, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,4762 con una OR de 0,48 y un IC 95% de 0,11 a 2,15).

- RCIU: hay una tasa de 19,23% en el grupo de tratamiento con sólo AAS versus 10% en el grupo de tratamiento con HBPM + AAS, pero sin que estas diferencias tengan significación estadística (p 0,4462 y una OR de 0,47 y un IC 95% de 0,08 a 2,70).
- Se ha dado un caso de óbito fetal en el grupo de AAS + HBPM, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.
- DPPNI: Encontramos dos casos de DPPNI en cada grupo sin diferencias significativas estadísticamente: p 1,000 y OR de 1,33 con IC 95% de 0,17 a 10,39.
- La tasa de parto prematuro por debajo de las 37 semanas es inferior en el grupo de tratamiento con HBPM + AAS (con una incidencia de 15% respecto al 26,92% en el grupo que lleva sólo AAS) pero sin significación estadística (p 0,4762 con OR 0,48 y un IC de 0,11 a 2,15).
- Respecto a la tasa de parto prematuro por debajo de las 34 semanas la diferencia parece menor: incidencia del 19,23% en el grupo de sólo AAS comparado con 15% en el grupo HBPM + AAS, pero con valores estadísticos no significativos de p 0,8829 (OR 0,74 y un IC 95% de 0,15 a 3,55).
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI), se encuentra una disminución de la incidencia de complicaciones en el grupo que recibe HBPM + AAS (35%) respecto al 61,54% en el grupo que recibe sólo AAS (p 0,0743 y OR 0,34 y un IC 95% de 0,1 a 1,13).
- A nivel neonatal no se objetivan estas diferencias entre grupos con una incidencia de 26,92% de complicaciones neonatales en el grupo con sólo AAS respecto al 25% en el grupo de tratamiento con HBPM + AAS (p 0,8829 con OR de 0,90 y IC 95% de 0,24 a 3,43).

Los resultados están descritos en la siguiente tabla 24:

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	AAS	HBPM + AAS		
Preeclampsia	7 (26,92%)	3 (15%)	10 (21,74%)	0,4762
RCIU	5 (19,23%)	2 (10%)	7 (15,22%)	0,4462
PEG	3 (11,52%)	2 (10%)	5 (10,87%)	1,0000
Muerte fetal	0 (0%)	1 (5%)	1 (2,17%)	0,4348
DPPNI	2 (7,69%)	2 (10%)	4 (8,7%)	1,0000
Parto prematuro <37w	7 (26,92%)	3 (15%)	10 (21,74%)	0,4762
Parto prematuro <34w	5 (19,23%)	3 (15%)	8 (17,39%)	1,0000
Variable compuesta	16 (61,54%)	7 (35%)	23 (50%)	0,0743
Variable neonatal compuesta	7 (26,92%)	5 (25%)	12 (26,09%)	0,8829

Tabla 24. Resultados de complicaciones en función de tratamiento con AAS o HBPM + AAS. Análisis por intención de tratar.

Si hacemos la evaluación por protocolo encontramos:

- Preeclampsia: la incidencia de preeclampsia es del 36,84% en el grupo de tratamiento con sólo AAS respecto el 21,43% en el grupo de AAS + HBPM, pero sin significación estadística (p 0,4551 con una OR de 0,47 y un IC 95% de 0,10 a 2,27).
- RCIU: hay una tasa de 15,79% en el grupo de tratamiento con AAS versus 14,29% en el grupo de tratamiento con HBPM+AAS, pero sin que estas diferencias

- tengan significación estadística (p 1,0000 y una OR de 0,89 y un IC 95% de 0,13 a 6,18).
- Se ha dado un caso de óbito fetal en el grupo de HBPM+AAS, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,4242).
 - DPPNI: Se han descrito dos casos de DPPNI en el grupo con sólo AAS (incidencia de 10,53%) sin que existan diferencias estadísticamente significativas (p 0,4962).
 - La tasa de parto prematuro por debajo de las 37 semanas es inferior en el grupo de tratamiento con HBPM+AAS (con una incidencia de 21,43% respecto al 26,32% en el grupo que sólo toma AAS) pero sin significación estadística (p 1,000 con OR 0,76 y un IC 95% de 0,15 a 3,92).
 - Respecto a la tasa de parto prematuro por debajo de las 34 semanas no se objetivan diferencias: incidencia del 21,05% en el grupo de AAS comparado con 21,43% en el grupo con HBPM+AAS, pero con valores estadísticos no significativos de p 1,0000 (OR 1,02 y un IC 95% de 0,19 a 5,53).
 - Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI), encontramos diferencias significativas con disminución de la incidencia de complicaciones en el grupo que recibe tratamiento con HBPM + AAS (35,71%) respecto al 73,68% en el grupo que recibe sólo AAS (p 0,0.0292 y OR 0,20 y un IC 95% de 0,04 a 0,89).
 - A nivel materno no se han objetivado complicaciones.
 - Respecto a las complicaciones neonatales tampoco se objetivan diferencias entre ambos grupos con una incidencia de 26,32% respecto a 35,71% con p 0,7066 con OR de 1,56 y IC 95% de 0,35 a 6,94.

Los resultados están descritos en la siguiente tabla 25:

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	AAS	HBPM + AAS		
Preeclampsia	7 (36,84%)	3 (21,43%)	10 (30,3%)	0,4551
RCIU	3(15,79%)	2 (14,29%)	5 (15,15%)	1,0000
PEG	3 (15,79%)	2 (14,29%)	5 (15,15%)	1,0000
Muerte fetal	0 (0%)	1 (7,14%)	1 (3,03%)	0,4242
DPPNI	2 (10,53%)	0 (0%)	2 (6,06%)	0,4962
Parto prematuro <37w	5 (26,32%)	3 (21,43%)	8 (24,24%)	1,0000
Parto prematuro <34w	4 (21,05%)	3 (21,43%)	7 (21,21%)	1,0000
Variable compuesta	14 (73,68%)	5 (35,71%)	19 (57,58%)	0,0292
Variable neonatal compuesta	5 (26,32%)	5 (35,71%)	10 (30,3%)	0,7066

Tabla 25. Resultados de complicaciones en función de tratamiento con AAS o HBPM + AAS.
Análisis por protocolo.

Cuando evaluamos al resto de pacientes (n=232) que NO llevan AAS y realizamos un análisis por intención de tratar encontramos:

- Preeclampsia: no se objetivan diferencias en la incidencia de preeclampsia entre ambos grupos (p 0,7750 con una OR de 1,17 y un IC 95% de 0,39 a 3,49).
- RCIU: hay una tasa de 9,26% en el grupo sin tratamiento versus 12.9% en el grupo de tratamiento con sólo HBPM, pero sin que estas diferencias tengan significación estadística (p 0,3801 y una OR de 1,45 y un IC 95% de 0,63 a 3,35).

- Se ha dado un caso de óbito fetal en el grupo sin tratamiento y 2 casos en el grupo con sólo HBPM, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 1,000 con OR de 1,75 y un IC 95% de 0,16 a 19,62).
- DPPNI: Se ha descrito una mayor incidencia de DPPNI en el grupo en el que se administra HBPM (incidencia de 12,1% respecto al 4,63% en el grupo sin tratamiento) con diferencias significativas estadísticamente: p 0,0432 y OR de 2,83 con IC 95% de 0,99 a 8,08.
- La tasa de parto prematuro por debajo de las 37 semanas es inferior en el grupo de tratamiento con HBPM (con una incidencia de 9,68% respecto al 11,11% en el grupo sin tratamiento) pero sin significación estadística (p 0,7206 con OR 0,86 y un IC 95% de 0,37 a 2,00).
- Respecto a la tasa de parto prematuro por debajo de las 34 semanas no se objetivan diferencias: incidencia del 3,7% en el grupo sin tratamiento comparado con 3,23% en el grupo con HBPM, pero con valores estadísticos no significativos de p 1,0000 (OR 0,87 y un IC 95% de 0,21 a 3,55).
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI), no se encuentra ninguna disminución de la incidencia de complicaciones en el grupo que no recibe tratamiento (25%) respecto al 34,68% en el grupo que recibe sólo HBPM (p 0,1092 y OR 1,59 y un IC 95% de 0,90 a 2,82).
- A nivel materno y a nivel neonatal tampoco se objetivan diferencias entre ambos grupos con una incidencia de 0,93% respecto a 0,81% en las complicaciones maternas (p 1,0000 con OR 0,87 y un IC 95% de 0,05 a 14,08) e incidencia de 12,96% respecto a 12,1% de complicaciones neonatales con p 0,8423 con OR de 0,92 y IC 95% de 0,42 a 2,01).

Los resultados están descritos en la siguiente tabla 26:

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	Ni AAS ni HBPM	HBPM + AAS		
Preeclampsia	6 (5,56%)	8 (6,45%)	14 (6,03%)	0,7750
RCIU	10(9,26%)	16 (12,9%)	14 (6,03%)	0,3801
PEG	12 (11,11%)	13 (10,48%)	25 (10,78%)	0,8779
Muerte fetal	1 (0,93%)	2 (1,61%)	3 (1,29%)	1,0000
DPPNI	5 (4,63%)	15 (12,1%)	20 (8,62%)	0,0432
Parto prematuro <37w	12 (11,11%)	12 (9,68%)	24 (10,34%)	0,7206
Parto prematuro <34w	4 (3,7%)	4 (3,23%)	8 (3,45%)	1,0000
Variable compuesta	27 (25%)	43 (34,68%)	70 (30,17%)	0,1092
Variable materna compuesta	1 (0,93%)	1 (0,81%)	2 (0,86%)	1,0000
Variable neonatal compuesta	14 (12,96%)	15 (12,1%)	29 (12,5%)	0,8423

Tabla 26. Resultados de complicaciones en función de no tratamiento versus tratamiento con sólo HBPM.
Análisis por intención de tratar.

Cuando evaluamos a estas pacientes que NO llevan AAS y realizamos un análisis por protocolo encontramos:

- Preeclampsia: no se objetivan diferencias en la incidencia de preeclampsia entre ambos grupos (p 0,9552 con una OR de 1,03 y un IC 95% de 0,32 a 3,33).

- RCIU: hay una tasa de 10,31% en el grupo sin tratamiento versus 14,89% en el grupo de tratamiento con sólo HBPM, pero sin que estas diferencias tengan significación estadística (p 0,3393 y una OR de 1,52 y un IC 95% de 0,64 a 3,62).
- Se ha dado un solo caso de óbito fetal en el grupo sin tratamiento, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 1,000).
- DPPNI: no hay diferencias en la incidencia de DPNNI (2,06% en el grupo sin tratamiento respecto al 2,13% en el grupo con HBPM) con p 1,0000.
- La tasa de parto prematuro por debajo de las 37 semanas es similar en ambos grupos con una incidencia de 12,37% en el grupo sin tratamiento y de 11,7% en el grupo con HBPM) pero sin significación estadística (p 0,8871 con OR 0,94 y un IC 95% de 0,39 a 2,25).
- Respecto a la tasa de parto prematuro por debajo de las 34 semanas tampoco se objetivan diferencias: incidencia de 4,12% en el grupo sin tratamiento comparado con 3,18% en el grupo con HBPM, pero con valores estadísticos no significativos de p 1,0000 (OR 0,77 y un IC 95% de 0,17 a 3,52).
- Cuando evaluamos la variable compuesta (es decir, aparición de Preeclampsia y/o RCIU y/o Óbito fetal y/o DPPNI), no se encuentra ninguna disminución de la incidencia de complicaciones en el grupo que no recibe tratamiento (21,65%) respecto al 28,72% en el grupo que recibe sólo HBPM (p 0,2598 y OR 1,46 y un IC 95% de 0,76 a 2,82).
- A nivel materno y a nivel neonatal tampoco se objetivan diferencias entre ambos grupos con una incidencia de 1,03% respecto a 0% en las complicaciones maternas (p 1,0000) y una incidencia de 14,43% respecto a 14,89% de complicaciones neonatales con p 0,9283 con OR de 1,04 y IC 95% de 0,47 a 2,82).

En la siguiente tabla están descritos los resultados (tabla 27):

COMPLICACIONES	Grupo		total	P-value
	Ni AAS ni HBPM	HBPM + AAS		
Preeclampsia	6 (6,19%)	6 (6,38%)	12 (6,28%)	0,9552
RCIU	10 (10,31%)	14 (14,89%)	24 (12,57%)	0,3393
PEG	9 (9,28%)	12 (12,77%)	21 (10,99%)	0,4411
Muerte fetal	1 (1,03%)	0 (0%)	1 (0,52%)	1,0000
DPPNI	2 (2,06%)	2 (2,13%)	4 (2,09%)	1,0000
Parto prematuro <37w	12 (12,37%)	11 (11,7%)	23 (12,04%)	0,8871
Parto prematuro <34w	4 (4,12%)	3 (3,19%)	7 (3,66%)	1,0000
Variable compuesta	21 (21,65%)	27 (28,72%)	48 (25,13%)	0,2598
Variable materna compuesta	1 (1,03%)	0 (0%)	1 (0,52%)	1,0000
Variable neonatal compuesta	14 (14,43%)	14 (14,89%)	28 (14,66%)	0,9283

Tabla 27. Resultados de complicaciones en función de no tratamiento versus tratamiento con sólo HBPM.
Análisis por protocolo.

7. DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha evaluado la reducción de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en pacientes de riesgo con la administración de heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas en etapas tempranas del embarazo sin encontrar diferencias en los grupos de estudio.

Una aportación importante del estudio es la inclusión de pacientes seleccionadas según cribado de preeclampsia en el primer trimestre.

Entre los criterios de inclusión para la detección de pacientes de riesgo de estas complicaciones incluimos: los antecedentes obstétricos de complicaciones de la insuficiencia placentaria; la alteración del Doppler de las arterias uterinas en el 1er trimestre (con un IP medio > p95) y el riesgo de preeclampsia >1/175 en la calculadora gestacional de riesgo de preeclampsia.

En este punto, conviene definir y evaluar los resultados según los criterios de inclusión, ya que este análisis por separado nos ayuda a comparar nuestros datos con los de la literatura.

7.1 Pacientes con antecedentes obstétricos desfavorables:

Si comparamos con lo presente en la literatura, Brenner et al⁹³ fueron los primeros en evaluar la eficacia y seguridad de HBPM en 50 mujeres con Trombofilia hereditaria o adquirida. Además, a aquellas mujeres que presentaban sdr antifosfolipídico, se les añadió tratamiento con AAS además de la enoxaparina. Como resultados obtuvieron una tasa de éxito de recién nacido vivo del 70% comparado con un 20% de pacientes que no habían sido tratadas con heparina concluyendo que la HBPM es efectiva en la prevención de pérdidas gestacionales en mujeres con trombofilia hereditaria y adquirida.

Posteriormente, el grupo de Kupfermanc MJ⁹⁴ evaluó el efecto de la HBPM+AAS en mujeres con trombofilia y antecedentes obstétricos desfavorables (preeclampsia severa, RCIU, DPNNI u óbito fetal anteparto). Después de la administración con HBPM a dosis profilácticas encontraron sólo un 9,1% de complicaciones durante el embarazo. De manera que sugieren que las pacientes con trombofilia y antecedentes obstétricos desfavorables, se pueden beneficiar del uso de AAS + HBPM. Pero se trata de un ensayo clínico no controlado que requería de ensayos clínicos posteriores para la confirmación de los resultados.

El grupo de Grandone E⁸⁴, en la misma línea que el estudio anterior, comparó si la administración de dosis fijas de heparina no fraccionada o HBPM o AAS mejoraba los resultados maternos y perinatales en mujeres con trombofilia y antecedentes obstétricos desfavorables. Como resultados concluyen que el 90.3% de las pacientes presentan resultados obstétricos favorables en el grupo de tratamiento frente al 6.9% en el grupo sin tratamiento.

El grupo de Mello et⁹⁵ al, investigó el efecto de la HBPM en mujeres sin trombofilia, pero con homocigosis en el enzima DD conversor de la angiotensina y con historia previa de preeclampsia. Un total de 80 pacientes fueron aleatorizadas en grupo HBPM y grupo control sin HBPM. Encontraron una reducción del 74,1% de preeclampsia y del 77,5% de RCIU además de conseguir una reducción de la severidad tanto de preeclampsia del 88,3% como de RCIU en un 86,4%.

En el año 2009, en el estudio de Rey et al, se objetivó una disminución de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria con una reducción del 23,6% al 5,5% (una reducción del riesgo relativo de 76,7%) administrando Dalteparina a dosis profilácticas⁹⁰. Las pacientes incluidas en este estudio eran gestantes todas ellas por debajo de la semana 17 de gestación, con estudio de trombofilia realizado y con resultado negativo y uno o más de los siguientes criterios: antecedentes de preeclampsia severa antes de las 34 semanas, o bien recién nacido por debajo del percentil 5 o DPPNI antes de las 34

semanas, u óbito fetal después de las 20 semanas o dos episodios de pérdida gestacional entre las 12 y las 19,6 semanas de causa desconocida. Un total de 116 gestantes fueron aleatorizadas en grupo de tratamiento con Dalteparina (n=58) y otro grupo sin tratamiento (n=58). Cerca del 50% de las pacientes tenían antecedentes de preeclampsia severa en el grupo con tratamiento y, en el grupo control sin tratamiento, este porcentaje de preeclampsia severa alcanzaba el 57,9%. En este estudio, a diferencia del nuestro, no están incluidas aquellas pacientes consideradas de riesgo según los criterios hemodinámicos ni por criterios de screening combinado en el primer trimestre. El resultado principal que evalúan es la variable compuesta de aparición de al menos uno de los siguientes: preeclampsia, recién nacido por debajo del percentil 5, DPPNI que comporta parto antes de las 34 semanas o bien muerte fetal después de las 20 semanas. En nuestro estudio, se hizo una evaluación del subgrupo de gestantes con antecedentes obstétricos desfavorables y, a pesar de que hemos objetivado una ligera disminución del riesgo de preeclampsia en aquellas pacientes que han recibido HBPM (del 17,14% al 10,26%), estas diferencias no han sido estadísticamente significativas (p 0,5020 con OR 0,55 y un IC 95% de 0,14 a 2,15). Y, si tenemos en cuenta la variable compuesta de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria (que incluye aparición de preeclampsia y/o RCIU y/o DPNNI y/o óbito fetal), tampoco hemos objetivado diferencias entre ambos grupos (con una incidencia de 51,43% en nuestro grupo sin tratamiento versus 51,28% en nuestro grupo con HBPM; con una p 0,9900). Cabe decir que el porcentaje de antecedentes preeclampsia severa en nuestras pacientes era del 13,89% en el grupo con tratamiento y del 15,67% en el grupo control. Por lo tanto, las pacientes incluidas en el estudio de Rey, podrían como población de más alto riesgo respecto a la nuestra.

Además, muchas de las pacientes del estudio de este autor, llevaban tratamiento combinado con AAS, motivo que también podría justificar parte de la reducción de la tasa de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.

El grupo de Gris et al⁹⁶, evaluó los efectos de la administración de HBPM en pacientes con antecedentes de DPNNI y con Ac antifosfolipídico negativos. Un total de 160 pacientes fueron aleatorizadas en rama con HBPM iniciada desde la prueba de

embarazo positiva (n= 80) y rama no tratamiento (n = 80). La variable principal a estudio era una variable compuesta que agrupa al menos uno de los siguientes: preeclampsia, DPNNI, peso fetal estimado < percentil 5 o pérdida fetal > 20 semanas. Objetivaron una menor incidencia de estas complicaciones (12,5% en el grupo con tratamiento versus 31,3% en el grupo sin tratamiento con p 0,004 y OR de 0,37 y un IC 95% de 0,18 a 0,77). Se ha considerado este estudio como el primer estudio piloto en demostrar que la HBPM administrada desde el inicio del embarazo disminuye la incidencia de complicaciones placentarias en mujeres con antecedentes de DPNNI.

El mismo grupo de Gris et al⁹⁷, investigó el efecto de la HBPM en pacientes con antecedentes de preeclampsia severa y Ac antifosfolipídicos negativos para la prevención de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. Aleatorizaron un total de 224 pacientes en 2 grupos: rama de tratamiento con HBPM (n=110) y rama de no tratamiento (n =112). Cabe decir que todas las pacientes, independientemente del grupo asignado, tomaban AAS a dosis de 100mg/24h. La variable principal a evaluar fue una variable compuesta de al menos uno de los siguientes: preeclampsia, DPPNI, peso fetal estimado < percentil 5 o pérdida gestacional >20 semanas. Objetivaron una menor frecuencia del resultado principal: 8,9% en el grupo de tratamiento con HBPM respecto al 25% en pacientes sin tratamiento con p 0,004 y un RR 0,32 y IC 95% de 0,16 a 0,66. Si comparamos los resultados con los de nuestro estudio, encontramos también una reducción de la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria cuando realizamos un análisis por protocolo con una reducción del 73,68% en el grupo de sólo AAS a 35,71% en el grupo que combina HBPM+AAS con una significación estadística de p 0,0292 y un OR 0,20 y un IC 95% de 0,04 a 0,89. Si tenemos en cuenta el análisis de estas pacientes por intención de tratar, estas diferencias no llegan a ser significativas (p 0,0743).

En el estudio de Martinelli⁹⁸, únicamente se incluyen gestantes con antecedentes de insuficiencia placentaria (preeclampsia, sdr Hellp, RCIU, óbito fetal anteparto o DPNNI). Y aleatoriza a las pacientes en grupo HBPM versus no HBPM. La variable principal a estudio es una variable compuesta de complicaciones al final del embarazo. En sus

resultados no se objetiva beneficio en la reducción de la incidencia de preeclampsia, sdr Hellp, pérdida gestacional de >15 semanas, PEG ni DPNNI con p 0,76 y un RR 1,12 y un IC 95% de 0,55 a 2,26. En nuestro estudio, tampoco encontramos diferencias en la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria cuando excluimos a las pacientes que toman AAS (p 0,1092 con OR 1,59 y un IC 95% de 0,90 a 2,82) pero sí objetivamos una mayor tasa de DPNNI en el grupo de tratamiento consiguiendo significación estadística (p 0,0432 y un OR de 2,83 y un IC 95% de 0,99 a 8,08).

El grupo de de Vries et al⁹⁹ investigó si la adición de HBPM a la AAS antes de las 12 semanas de gestación en mujeres con trombofilia, pero con Ac antifosfolipídicos negativos y con antecedentes de preeclampsia <34 semanas, sdr Hellp, eclampsia o feto pequeño para edad gestacional reducía la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. Se aleatorizaron en rama con sólo tratamiento con AAS vs rama tratamiento con HBPM+AAS. La variable principal a estudio fue una variable compuesta con presencia de alteraciones derivadas de la insuficiencia placentaria antes de las 34 semanas. Con la adición de la HBPM a la AAS antes de la semana 12 de embarazo se ha visto una reducción de estas complicaciones con p 0,012 y con una diferencia de riesgo de 8,7% y un IC 95% de 1,9 a 15,5.

Posteriormente, en la revisión de Dood¹⁰⁰, se evaluaron un total de 10 ensayos clínicos aleatorizados que incluyen un total de 1139 mujeres consideradas con alto riesgo de resultados adversos derivados de la insuficiencia placentaria basados en el historial obstétrico (antecedente de preeclampsia, eclampsia, enfermedad renal, DPPNI, RCIU o muerte fetal). En esta revisión están incluidos los trabajos de Mello, Rey, Gris y Martinelli referenciados con anterioridad. Se excluyeron todas aquellas gestantes con presencia de trombofilia. Nueve de estos estudios comparaban la administración de HBPM (sola o en combinación con AAS o dipiridamol) versus no tratamiento y el décimo estudio comparaba la administración de HBPM en comparación con triazolopirimidina (que es un antagonista del factor de crecimiento derivado de las plaquetas). La variable principal a estudio es evaluar la mortalidad perinatal, la incidencia de parto prematuro por debajo de las 34 semanas y hacer un seguimiento de las principales deficiencias del desarrollo

neurrológico en la infancia. Concluyen que el uso de la HBPM se asocia con una reducción significativa del riesgo de mortalidad perinatal (seis estudios, 653 mujeres, con un riesgo relativo de 0,40, con un IC de 0,20 a 0,78) y una reducción del parto prematuro tanto antes de las 34 semanas (en tres estudios, 494 mujeres con un riesgo relativo de 0,46 con un IC 95% de 0,29 a 0,73) como antes de las 37 semanas (cinco estudios, 621 mujeres con riesgo relativo de 0,72 y un IC 95% de 0,58 a 0,90). En nuestro estudio, a pesar de haber evaluado los casos de muerte neonatal, no hemos tenido ningún caso ni en el grupo de tratamiento con HBPM ni en el grupo sin tratamiento por lo que no podemos valorar la implicación del tratamiento en este parámetro. Respecto a la tasa de prematuridad, si tenemos en cuenta el global de nuestras pacientes objetivamos también una disminución en la tasa de parto prematuro, tanto por debajo de la semana 34 como por debajo de la semana 37, pero estas diferencias no alcanzan significación estadística (p 0,3387 con una OR de 0,71 y un IC 95% de 0,26 a 1,96). Si tenemos en cuenta el subgrupo de pacientes de nuestro estudio que fueron incluidas por antecedentes obstétricos desfavorables (para compararlo con las pacientes de esta revisión) hemos encontrado una discreta disminución de la tasa de parto prematuro, pero sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,5954 con OR 0,75 y IC 95% de 0,25 a 2,21).

En esta revisión, no hubo información disponible sobre el seguimiento del desarrollo neurrológico de los niños (un estudio, 107 neonatos, con riesgo relativo no estimable). En nuestro estudio, no se ha llegado a realizar un seguimiento sobre el desarrollo neurrológico de los recién nacidos, sin embargo, es difícil que encontrásemos diferencias dada la práctica igualdad de los resultados perinatales en los dos grupos de estudio.

Respecto a las variables secundarias a estudio, objetivaron que las mujeres a las que se les administraba HBPM presentaban menor riesgo de desarrollar preeclampsia (siete estudios, con un total de 761 pacientes, con un riesgo relativo de 0,43 y un IC 95% de 0,28 a 0,65). Pero, dado que se encontró un alto grado de heterogeneidad, se aplicó un modelo de aleatorización adecuado, y finalmente estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Estas diferencias entre grupos en la incidencia de

preeclampsia también se han encontrado en nuestro estudio pero sin significación estadística (p 0,5020 con OR 0,55 y un IC 95% de 0,14 a 2,15). Al igual que en nuestro estudio, el uso de HBPM no se asoció a una reducción de la eclampsia (un estudio, 135 mujeres, con un riesgo relativo no calculable) ni de DPPNI (cuatro estudios, 551 mujeres, con un riesgo relativo de 0,38 y un IC 95% de 0,10 a 1,40). De hecho, en nuestro estudio se ha encontrado un aumento en la tasa de DPPNI en aquellas pacientes a las que se administra HBPM con significación estadística cuando excluimos a aquellas pacientes que concomitantemente tomaban la AAS (p 0,0432 y OR de 2,83 y un IC 95% 0,99 a 8,08).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en la tasa de RCIU ni en el óbito fetal anteparto (tres estudios, 519 mujeres con un riesgo relativo de 0,58 y IC 95% de 0,23 a 1,46), al igual que en nuestro estudio. Pero sí se asoció con una disminución de los días de ingreso hospitalario en el grupo de tratamiento con HBPM, a diferencia de nuestro estudio, en el que no se han objetivado diferencias (p 0,1268 con OR de 1,12 y IC 95% de 0,1268).

El tratamiento con HBPM también se asoció a una disminución de los valores de Apgar <7 en el minuto 5 de vida (tres estudios, 519 neonatos, con un riesgo relativo de 0,42 y un IC 95% de 0,29 a 0,60).

Los recién nacidos de las mujeres que recibían tratamiento con HBPM ingresaban en menor proporción a la UCI (tres estudios, 416 neonatos con un riesgo relativo de 0,53 y un IC 95% de 0,35 a 0,79), pero al observar también un alto grado de heterogeneidad en estos estudios, se aplicó el modelo de aleatorización adecuado observando que las diferencias no eran estadísticamente significativas (416 neonatos con riesgo relativo medio de 0,62 con IC 95% de 0,25 a 1,53). En nuestro estudio, no se objetivaron diferencias ni en la necesidad de ingreso en la UCI (p 0,8821) pero sí hemos objetivado una disminución en el número de días de ingreso en los neonatos de las gestantes que estaban incluidas en el grupo de tratamiento con HBPM, pero sin ser resultados estadísticamente significativos (p 0,0624).

Los recién nacidos de las mujeres que llevaban tratamiento con HBPM tenían menos riesgo de encontrarse por debajo del percentil 10 de crecimiento (siete estudios, 710

niños, con un riesgo relativo de 0,41 y un IC 95% de 0,27 a 0,61). No se han hallado estos resultados en nuestro estudio, siendo la tasa de bajo peso de 11,19% en el grupo sin tratamiento respecto a un 10,42% en el grupo de tratamiento con HBPM con una p 0,8347.

Respecto al estudio que compara la HBPM frente a la triazolpirimidina, sólo presentan resultados sobre las variables secundarias previamente descritas y no encuentran diferencias estadísticamente significativas (un estudio, 160 mujeres con riesgo relativo de 0,38 y un IC 95% de 0,12 a 1,16).

En el año 2014, el grupo de Rodger et al¹⁰¹, realizaron una revisión sistemática de 6 de los ensayos clínicos aleatorizados que se han explicado con anterioridad^(90,97-99). Se incluyeron un total de 848 pacientes con antecedentes obstétricos de: preeclampsia precoz, desprendimiento de placenta normalmente inserta, feto pequeño para edad gestacional o pérdida gestacional más allá de las 12 semanas. Se han comparado los resultados en función de la administración de HBPM versus no tratamiento para la prevención de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. La variable principal a estudio es una variable compuesta que incluye la aparición de preeclampsia, feto pequeño para edad gestacional, recién nacido con peso por debajo del percentil 10, desprendimiento de placenta normalmente inserta y pérdida fetal >20 semanas. El 18,7% de las pacientes que se administran HBPM (67 de 138 pacientes) presentan complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria respecto al 42,9% (127 de 296 pacientes) que no llevaban tratamiento con un riesgo relativo de 0,52 y un IC 95% de 0,32 a 0,86, y una significación estadística de $p=0,01$ pero con moderada heterogeneidad. En nuestro estudio, la tasa de complicaciones totales derivadas de la insuficiencia placentaria se sitúa en el 32,09% en el grupo que no lleva tratamiento con HBPM respecto al 34,72% del grupo con tratamiento con HBPM sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (p 0,6420 con OR 1,13 y un IC 95% de 0,68 a 1,85). Cabe decir que el 70% de las pacientes de estos estudios presentan una preeclampsia anterior y que la mayoría de éstas (otro 70%), había presentado preeclampsia precoz o severa. En nuestro estudio, sólo el 25% de las pacientes fueron

incluidas por antecedentes de insuficiencia placentaria, siendo la mayoría de nuestras pacientes seleccionadas por riesgo de preeclampsia en el cribado de primer trimestre motivo que podría justificar que no encontrásemos esta reducción en la tasa de complicaciones. Pero si tenemos en cuenta solamente al grupo de inclusión por antecedentes obstétricos de nuestro trabajo, tampoco observamos una disminución de la variable compuesta de complicaciones (variable que incluye preeclampsia y/o RCIU y/o DDPNI y/o óbito fetal) con una incidencia del 51,43% en el grupo sin tratamiento versus el 51,28% en el grupo de tratamiento con HBPM (p 0,9900 y OR de 0,99 y un IC de 0,40 a 2,48).

También encuentran reducciones similares cuando evalúan los resultados de forma individual (preeclampsia, feto pequeño para edad gestacional por debajo del percentil 10, feto pequeño para edad gestacional por debajo del percentil 5 y parto prematuro antes de las semanas 34 y 37) con mínima heterogeneidad. No obstante, objetivaron que en los ensayos clínicos de alta calidad no existían estas diferencias. La alta calidad de los ensayos la evaluaron a través de diferentes parámetros: aleatorización, ocultamiento de la asignación, cegamiento del personal y del paciente, cegamiento de los evaluadores de los resultados, datos de resultados incompletos, informes selectivos y otros sesgos.

En nuestro estudio se han encontrado discretas reducciones en la tasa individual de preeclampsia, prematuridad <34 y <37 semanas, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Respecto a la pérdida fetal de >20 semanas se objetivó una reducción en el grupo de tratamiento con HBPM, pero sin llegar a ser significativa. En nuestro estudio, no llegó a objetivarse esta diferencia en la tasa de óbito fetal anteparto (p 0,6168).

Cabe decir que las diferencias objetivadas en los resultados podrían deberse a que el 25% de las pacientes que se incluían tenían un estudio de trombofilia positivo y ya se ha demostrado que las pacientes con presencia de trombofilia sí tienen beneficios en la reducción de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria cuando se les administra HBPM⁸⁴. Además, es posible que las complicaciones de la insuficiencia placentaria más graves estén más asociadas a la presencia de trombofilia.

Otro dato a añadir de esta revisión, es que más del 50% de las pacientes llevaban tratamiento combinado con AAS de manera que cabe la posibilidad de que el efecto preventivo de la HBPM también estuviese sesgado por el efecto de la AAS. En nuestro trabajo también hemos hecho una evaluación de estas complicaciones cuando comparamos el grupo de tratamiento con sólo AAS versus combinación de HBPM + AAS. En este análisis se ha objetivado tanto una reducción de forma individual en la tasa de preeclampsia, RCIU y parto prematuro < 37 semanas como una reducción de la variable compuesta (preeclampsia y/o RCIU y/o DPNNI y/o óbito fetal) pero estas diferencias entre ambos grupos no han llegado a ser estadísticamente significativas.

En el trabajo de Roberge¹⁰² se comparó si la combinación de HBPM junto con AAS es más efectiva que la administración de AAS sola. En este trabajo se revisaron un total de 8 ensayos clínicos que incluyen un total de 885 pacientes. En esta revisión están incluidos los trabajos de Gris^{96,97} y de Vries⁹⁹. En 3 de estos ensayos incluyen pacientes con antecedentes de preeclampsia (y en uno de ellos las pacientes tienen un estudio de trombofilia positivo) y los otros 5 ensayos incluyen mujeres con al menos dos abortos recurrentes (y en tres de estos ensayos se incluyen pacientes con trombofilia). Y la variable principal a estudio es evaluar la incidencia de preeclampsia, preeclampsia severa y feto pequeño para edad gestacional.

Objetivan que la adición de HBPM a dosis bajas de aspirina, puede reducir la prevalencia de preeclampsia y feto pequeño para edad gestacional en aquellas mujeres con antecedentes de Preeclampsia. Estas diferencias no son significativas en el grupo de pacientes con abortos recurrentes cuando se compara tratamiento combinado de HBPM con AAS versus AAS sola. En nuestro estudio hemos podido hacer una comparativa seleccionando a aquellas pacientes que tomaban AAS y evaluar si existen diferencias cuando les añadimos HBPM en aquellas pacientes con riesgo de insuficiencia placentaria seleccionadas por antecedentes obstétricos desfavorables. Evaluando tanto las variables individuales (preeclampsia y RCIU) como la variable compuesta (presencia de preeclampsia y/o RCIU y/o DPNNI y/o óbito fetal) se objetiva una reducción en la incidencia de estas variables en el grupo que recibe HBPM en combinación con AAS versus tratamiento con sólo AAS. Pero estas reducciones no son estadísticamente

significativas. Respecto a la tasa de feto pequeño para edad gestacional, no se encuentran diferencias significativas comparadas entre ambos grupos ($p < 0,0000$).

Finalmente esta revisión concluye que se deberían hacer más estudios basados en esta intervención antes de dar una recomendación para la aplicación clínica inmediata pues la principal limitación del estudio es el bajo número de estudios y pacientes que cumplen los criterios de inclusión impidiendo una correcta evaluación de sesgos en los resultados, además de la heterogeneidad en los criterios de inclusión, la presencia de pacientes con estudio de trombofilia positivo y de la administración de AAS.

En el trabajo de Haddad¹⁰³, se analizaron 257 mujeres con gestaciones únicas incluidas entre la semana 7 y 13 de gestación, todas ellas con historia previa de preeclampsia antes de las 34 semanas (todas ellas con estudio de trombofilia negativo) a las que se las ha aleatorizado en dos grupos: tratamiento combinado de HBPM y AAS a bajas dosis ($n = 130$ pacientes) comparado con tratamiento con sólo AAS ($n = 127$ pacientes). La variable principal a estudio es una variable compuesta que incluye muerte materna, muerte perinatal, preeclampsia, feto pequeño para edad gestacional y DPNNI.

No han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: se objetivó una incidencia de la variable compuesta en el 34.4% de las pacientes con tratamiento combinado (HBPM + AAS) comparado con el 41% de las pacientes que llevaban sólo AAS en ninguna de las variables evaluadas ($p = 0,29$ y RR de 0,84 y un IC 95% de 0,61 a 1,16). Tampoco encontraron diferencias entre ambos grupos cuando evaluaron las diferentes variables de forma individual: preeclampsia, feto pequeño para edad gestacional, DDPNI y óbito fetal. En nuestro estudio se ha detectado una reducción en la incidencia de preeclampsia, RCIU, parto prematuro < 37 semanas y una reducción de la variable compuesta que incluye preeclampsia y/o RCIU y/o DPNNI y/o óbito fetal, pero estas reducciones no alcanzan significación estadística ($p = 0,0743$ y OR de 0,34 y un IC 95% de 0,10 a 1,13). Pero cabe decir que en nuestro estudio están incluidas además de pacientes de riesgo por antecedentes de preeclampsia anterior, pacientes con antecedentes de RCIU, óbito fetal y/o DPNNI y pacientes detectadas con riesgo a través del screening combinado de primer trimestre. Sin embargo, la incidencia de complicaciones en estas pacientes en ambos estudios fue similar, por lo que podemos

pensar que la comparación con este estudio nos demuestra que probablemente, el añadir HBPM a la AAS en las pacientes con antecedentes de riesgo no mejora o bien mejora de forma marginal los resultados perinatales.

Dado que se objetivan resultados heterogéneos en la literatura, en una reciente publicación de Rodger¹⁰⁴, se realizó un metaanálisis de pacientes individuales con el objetivo de identificar qué pacientes y qué resultados son prevenidos con el uso de la heparina, evaluando un total de 963 pacientes de un total de 8 ensayos clínicos.

Dentro de estos ensayos clínicos están incluidos los de los siguientes autores referenciados con anterioridad: De Vries⁹⁹, Rodger¹⁰¹, Martinelli⁹⁸, Visser J¹⁰⁵, Gris JC^{96,97}, Kaandorp SP¹⁰⁶ y Rey E⁹⁰.

Para ser incluidas las pacientes tenían que tener historia de al menos uno de los siguientes criterios: preeclampsia, DPPNI, pequeño para edad gestacional, pérdida fetal después de la semana 16 de embarazo y dos pérdidas fetales después de la semana 12. La variable principal a estudio es una variable compuesta que incluye: preeclampsia <34 semanas o preeclampsia severa, peso fetal estimado inferior al percentil 5, DPPNI y pérdida fetal tardana. Cabe decir que el 42% de las pacientes tenían trombofilia, siendo este uno de los criterios de exclusión en nuestro estudio pues ya está bien documentado que aquellas pacientes que presentan trombofilia y quedan gestantes obtienen beneficio realizando el tratamiento con HBPM y AAS mejorando los resultados maternos fetales⁸⁴. En los resultados iniciales se objetiva que la HBPM no reduce significativamente el riesgo de recurrencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en comparación con el grupo sin tratamiento: se objetiva una incidencia de la variable principal en el 14% de las pacientes con HBPM versus el 22% en el grupo sin HBPM con p 0,11 y un riesgo relativo de 0,64 y un IC 95% de 0,36 a 1,11. Cuando comparamos estos resultados con los de nuestro estudio, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupo sin tratamiento versus tratamiento con HBPM: incidencia de variable compuesta (preeclampsia y/o RCIU y/o DPNNI y/o óbito fetal) del 51,43% en el grupo sin HBPM y 51,28% en el grupo con HBPM (p 0,9900 con OR 0,99 y IC 95% de 0,40 a 2,48).

En un pequeño grupo de pacientes con antecedentes de DPPNI sí se objetivó una disminución de la variable principal con el tratamiento con HBPM, pero se requeriría confirmación en estudios posteriores.

Existe otra publicación más reciente realizada por el grupo de Groom¹⁰⁷ en la que se evalúa la administración de la Enoxaparina para la prevención de Preeclampsia y RCIU en mujeres con factores de riesgo de Preeclampsia y/o RCIU con historia de preeclampsia con parto antes de la semana 36, peso fetal estimado por debajo del percentil 10 con parto antes de la semana 36 o peso fetal estimado por debajo del percentil 3 independientemente de la semana de gestación al parto. Se trata de un estudio aleatorizado con un total de 160 gestantes randomizadas en dos grupos: grupo de tratamiento con Enoxaparina antes de la semana 16 de gestación (n=76) y grupo sin tratamiento (n=84). La variable principal a estudio es una variable compuesta de preeclampsia y/o peso fetal estimado por debajo del percentil 5. En este estudio tampoco han encontrado una reducción en el riesgo de recurrencia de Preeclampsia ni feto pequeño para edad gestacional con una incidencia de 25% de casos en el grupo de tratamiento con HBPM respecto a 22,1% en el grupo sin tratamiento (OR 1,19, IC95% 0,53-2,64). Tampoco encontraron diferencias significativas en variables secundarias como preeclampsia severa, sdr Hellp, eclampsia, HTA gestacional, peso fetal estimado por debajo del percentil 3, 5 y 10, DPPNI y hemorragia anteparto. También han evaluado los resultados del parto y los resultados neonatales sin encontrar tampoco diferencias significativas entre ambos grupos.

Por lo tanto, en las últimas revisiones bibliográficas, no se objetiva, al igual que en nuestro estudio, que con la administración heparina de bajo peso molecular se consiga una disminución de la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en pacientes de riesgo con estudio de trombofilia negativo.

7.2. Pacientes con riesgo de preeclampsia detectado en screening 1er trimestre:

Todo lo presente en la literatura con referencia a la prevención de la Preeclampsia con la administración de Heparina son estudios realizados en pacientes de riesgo de preeclampsia cuyo criterio es la presencia de antecedentes obstétricos de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.

Nuestro estudio es el primero que incluye, además de las pacientes con antecedentes obstétricos de Preeclampsia, RCIU, DPPNI u óbito fetal anteparto, a todas aquellas pacientes a las que se les ha realizado un screening de riesgo de preeclampsia en el primer trimestre (tanto el modelo combinado de historia clínica, con datos antropométricos y con datos hormonales y hemodinámicos, como la realización del Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre).

Con la aspirina se ofrece una reducción del riesgo relativo pequeña en pacientes con preeclampsia previa. Como ya hemos comentado anteriormente, son diversos los metaanálisis que demuestran esta reducción del riesgo.

Según un estudio realizado por Askie et al¹⁰⁸ la administración de AAS redujo el riesgo relativo de preeclampsia, de parto prematuro antes de las 34 semanas; no se vio este efecto, en cambio, ni en la muerte fetal ni en los fetos pequeños para la edad gestacional.

En la revisión de la Cochrane, se han evaluado un total de 59 ensayos clínicos que incluyen un total de 37560 pacientes. Aunque no hay diferencia estadística en el riesgo relativo basada en el riesgo materno; sí hay un aumento significativo en la reducción absoluta del riesgo de preeclampsia para aquellas pacientes con riesgo alto en comparación con aquellas que tienen un riesgo moderado. Se consigue una reducción del riesgo de preeclampsia del 17%, una reducción del 8% para el parto pretérmino, un

14% para la muerte fetal o neonatal y una reducción del 10% para los fetos pequeños para la edad gestacional⁸².

En un reciente metaanálisis realizado por Meher, se incluyeron un total de 32217 mujeres de 31 ensayos clínicos a las que aleatorizaron en dos grupos: grupo de tratamiento con dosis baja de aspirina y grupo placebo. La AAS era administrada según dos subgrupos: o bien antes de la semana 16, o bien a partir de la semana 16 de embarazo⁸¹. Como conclusiones exponen que con la toma de AAS a dosis baja es beneficiosa en aquellas mujeres con riesgo de preeclampsia, independientemente de que la tomaran antes o después de la semana 16 consiguiendo una reducción del riesgo relativo de preeclampsia, muerte fetal, parto pretérmino antes de las 34 semanas y feto pequeño para la edad gestacional.

Según otros autores, cuando se administra más allá de la semana 16, o bien no tiene efecto, o bien el efecto es muy pequeño para disminuir el riesgo de preeclampsia y RCIU⁸³.

Los estudios publicados calculan que, en nuestro medio, la incidencia de preeclampsia oscila entre un 0,4% y un 2,8%⁷, siendo la segunda causa de mortalidad y la primera causa de ingreso en UCI como complicación gestacional, sin olvidar la morbilidad neonatal derivada de la prematuridad. Con respecto al retraso de crecimiento intrauterino grave es de aproximadamente el 3-5% de los embarazos y, en el 30%, se asocia a la morbimortalidad neonatal por prematuridad de causa yatrógena.

En nuestro estudio, la incidencia de Preeclampsia se ha situado en el 8,63%, y una tasa de RCIU de 11,87%, probablemente estos valores son más altos que respecto a la población general porque en nuestro estudio han sido seleccionadas aquellas pacientes con riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.

Es importante el cribado de preeclampsia de estas pacientes en el primer trimestre para poder incidir mediante medidas como la administración de la AAS y poder reducir el número de complicaciones.

Nuestros resultados apuntan que la administración de heparina de bajo peso molecular en estas pacientes no reduce el riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.

Serían necesarios más estudios que incidan sobre la prevención de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en estas pacientes consideradas de riesgo a través del screening de primer trimestre.

7.3. Limitaciones del estudio:

- A pesar de tratarse de un estudio prospectivo en el que se siguen unos criterios comunes, establecidos previamente, para el diagnóstico y control de las complicaciones, su carácter multicéntrico provoca pequeñas diferencias entre cada uno de los centros que pueden dificultar el análisis final.

- Por la naturaleza de la intervención propuesta (medicación subcutánea) no ha sido posible el mantenimiento del ciego ni para el médico ni para la paciente. Probablemente el uso del doble ciego hubiera dado una validez sustancial a los hallazgos pero también podría haber desalentado la participación de las mujeres en el estudio.

- En nuestro estudio se produjo una tasa de pérdida de 19%. Parte de estas pérdidas de seguimiento pueden deberse al hecho de que la medicación sea subcutánea, cosa que complica la adherencia en el tratamiento, sobretodo cuando los criterios de inclusión se basaban en el riesgo de preeclampsia a través del cribado de 1er trimestre.

En los estudios presentes en la literatura, no se hace referencia a la tasa de adherencia al tratamiento con la HBPM. En nuestro estudio, hemos procurado vigilar esta adherencia al tratamiento supervisando, en cada visita de control, la medicación administrada pues las pacientes debían retornar los blisters de la HBPM vacíos cada vez que venían a visita.

- La falta de seguimiento de las madres y los niños a largo plazo no hace posible determinar posibles efectos en la salud en estas madres o sus hijos y se requieren estudios prospectivos que evalúen este punto.

7.4. Futuras líneas de trabajo:

En estos momentos, el grupo de insuficiencia placentaria está participando en nuevos estudios para mejorar el pronóstico en pacientes de riesgo.

7.4.1. Estudio Pravastatina:

Se está evaluando el uso de Pravastatina como tratamiento de la preeclampsia y de RCIU en aquellos casos de debut de forma severa y precoz para mejorar el pronóstico materno-fetal a corto, medio y largo plazo, revirtiendo la situación de insuficiencia vasculo-placentaria.

7.4.2 Estudio EuroPRE:

Se trata de un ensayo clínico randomizado, abierto y multicéntrico (EuroPRE estudio 9) en el que participan 9 centros de referencia. En este estudio se pretende incorporar el ratio sFlt1/PIGF en el diagnóstico y la clasificación de la preeclampsia para mejorar los resultados maternos y disminuir las intervenciones innecesarias en gestantes con sospecha o con la enfermedad establecida. La intervención que proponen es: ratio > 38:

alto riesgo de desarrollar Preeclampsia; ratio > 85: Preeclampsia; Preeclampsia según criterios actuales + ratio > 210: Preeclampsia severa; Preeclampsia según criterios actuales + ratio > 600: considerar finalizar la gestación. Y la variable principal a estudio es una variable compuesta de complicaciones perinatales.

7.4.3. Factores angiogénicos durante la gestación y riesgo cardiovascular a medio-largo plazo en las pacientes con preeclampsia. Abordaje clínico y experimental.

- a) Se trata de un estudio retrospectivo que pretende evaluar la relación entre los factores antiangiogénicos y la incidencia de lesión cardiovascular a medio-largo plazo en las pacientes con Preeclampsia o RCIU. Para ello se analizarán los valores de factores angiogénicos en sangre materna obtenidos en 150 pacientes que desarrollaron Preeclampsia y/o RCIU entre 2001 y 2010 y se realizará un estudio cardiológico completo.
- b) Generación de Preeclampsia en modelo animal para estudiar la magnitud de la repercusión de esta enfermedad en distintos órganos del roedor. Se determinarán los niveles de factores angiogénicos en plasma. Finalmente se aplicarán diferentes tipos de tratamientos (ejercicio, dieta y administración de aspirina) tras el parto con el fin de identificar cuál de ellos mejora la salud cardiovascular a largo plazo en estas ratas. El objetivo es establecer medidas que podrían ser adecuadas para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con antecedente de Preeclampsia/RCIU durante la gestación.

8. CONCLUSIONES

La administración de HBPM antes de la semana 16 de gestación no disminuye la incidencia de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en las pacientes de riesgo.

En las pacientes de riesgo por antecedentes obstétricos desfavorables, la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria fue del 51,53%. En este subgrupo no se encontraron diferencias en los resultados maternos o fetales según la intervención.

El hecho de que la mayoría de pacientes de este subgrupo a las que les fue asignado no tratamiento con HBPM tomaran AAS podría explicar que no podamos encontrar diferencias.

En las pacientes seleccionadas según el cribado de preeclampsia en el primer trimestre, la incidencia de complicaciones secundarias a la insuficiencia placentaria fue del 26,96%, sin hallar tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En este subgrupo, la administración concomitante de AAS quedó repartida homogéneamente de manera que no alteraría los resultados obtenidos.

En el análisis del subgrupo de pacientes en el que no se incluye la administración de AAS, y sólo estamos valorando el efecto de la intervención del estudio, no encontramos diferencias en la incidencia de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria: preeclampsia, RCIU ni óbito fetal, ni en las complicaciones maternas ni neonatales.

Nuestro estudio pone en alerta por primera vez que el uso de HBPM puede constituir un incremento del riesgo de desprendimiento de placenta, contrariamente a lo esperado, y este riesgo parece ser independiente del uso de AAS.

Nuestros datos confirman que el tratamiento con AAS a bajas dosis en las pacientes de riesgo disminuye la incidencia de complicaciones placentarias y que, añadir HBPM no parece mejorar los resultados.

Para concluir, nuestro estudio sugiere que la heparina de bajo peso molecular administrada a dosis profilácticas en etapas tempranas de la gestación (<16 semanas) en aquellas pacientes con riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria no aporta una mejoría en los resultados maternos ni fetales.

Basado en nuestros resultados, y de acuerdo con los últimos estudios reportados en la literatura, no recomendamos el tratamiento con HBPM en las pacientes de riesgo seleccionadas según antecedentes obstétricos o según el cribado de riesgo de preeclampsia en el primer trimestre en la práctica estándar, excepto para aquellas pacientes que presenten un estudio de trombofilia positivo u otros criterios de riesgo para la profilaxis de trombosis.

9. BIBLIOGRAFÍA

¹ Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S and Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2002;12:78-88

² National Institut for Health and Clinical Excellence, clinical guide 107, January 2011

³ Hipertension in pregnancy. Practice guideline. American College of Obstetrician and Gynecologists. Nov 2013.

⁴ Sibai BM. Diagnosis and manegement of gestational hupertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181-92

⁵ Brown MA, Hague WM, Higgins J et al. The detection, investigation and manegement of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40:133-38

⁶ Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* 2016 Sep 29.

⁷ Llurba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, et al. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:275613.

⁸ Villar K, Say L, Gülmezoglu AM, Merialdi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G. Eclampsia and preeclampsia: a health problem for 2000 years. In Crithley H, MacLean AB, Poston L, Walker JJ, eds. *Preeclampsia*. London. RCOG Press; 2003; 189: 189-207

⁹ Meiss PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, Mcnellis D. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol*, 1998; 180: 731-736

¹⁰ Hipertension in pregnancy. Practice guideline. American College of Obstetrician and Gynecologists. Nov 2013.

- ¹¹ Crispi F, Dominguez F, Llurba E, Martin-Galan P, Cabero L, Gratacós E; Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:201-207
- ¹² Irgens HU, Reisaeter LM, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323:1213
- ¹³ Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2012; 125:1367
- ¹⁴ Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008; 52:873-80
- ¹⁵ Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75
- ¹⁶ Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996;87:917-22.
- ¹⁷ Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565
- ¹⁸ Madretsma GS, Donze GJ, Van Dijk AP, Tak CJ, Wilson JH, Zijlstra FJ. Nicotine inhibits the in vitro production of interleukin 2 and tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells. *Inmunopharmacology* 1996; 35: 47-51
- ¹⁹ Llurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, Cabero L. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing preeclampsia according to uterine artery Doppler findings. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(1):50-9
- ²⁰ Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1026-35.
- ²¹ Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol* 2007;36:412-19
-

-
- ²² 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;101:6-14
- ²³ Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):428.e1-6
- ²⁴ Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):7-22
- ²⁵ Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblastic migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4:397-14
- ²⁶ Chun Lam, Kee-Hak Lim; S. Ananth Karumanchi. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and prediction of Preeclampsia. *Hypertension*. 2005; 46: 1077
- ²⁷ Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152–2164
- ²⁸ Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 102:146-51
- ²⁹ Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic J, Gonçalves LF, et-al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:326.e1-326.e13
- ³⁰ Dunk C, Shams M, Nijjar S, Rhaman M, Qiu Y, Bussolati B, Ahmed A 2000. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol* 156: 2185–2199
- ³¹ Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, Fisher SJ. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744-754
- ³² Fisher SJ. The placental problem: Linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:53-7.
-

- ³³ Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosin kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111: 649-58
- ³⁴ Sharon E. Maynard, Jiang-Yong Min, Jaime Merchan, Kee-Hak Lim, Jianyi Li, Susanta Mondal, Towia A. Libermann, James P. Morgan, Frank W. Sellke, Isaac E. Stillman, Franklin H. Epstein, Vikas P. Sukhatme, S. Ananth Karumanchi. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia *J Clin Invest*. 2003 March 1; 111(5): 649–658
- ³⁵ Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: The “Chicken-and-egg” question. *Endocrinology* 2006; 145: 4835-37
- ³⁶ Levine R, Chun L, Qian C, Maynard S. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005
- ³⁷ Reynolds L, Redmer A. Angiogenesis in the placenta. *Biology of Reproduction* 2001;64:1033-1040
- ³⁸ Savvidou, M. D., Noori, M., Anderson, J. M., Hingorani, A. D. and Nicolaides, K. H. (2008), Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 871–876
- ³⁹ Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki- Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA: A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angio- genic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008, 21:9-23
- ⁴⁰ Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta--a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):109-28
- ⁴¹ Sargent IL. Maternal and fetal immune responses during pregnancy. *Exp Clin Immunogenet* 1993;10:85-102
-

-
- ⁴² Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, McCartney D, Zhang J, Borzychowski A, Ashkar AA, Black GP, Evans SS, Chantakru S, van den Heuvel M, Paffaro VA Jr, Yamada AT. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction*. 2003 Aug;126(2):149-60
- ⁴³ Van der Meer A, Lukassen HG, van Lierop MJ, Wijnands F, Mosselman S, Braat DD, Joosten I. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod*. 2004 Mar;10(3):189-95
- ⁴⁴ Krishnan L, Guilbert L, Wegmann T, Belosevic M, Mosmann T. T helper 1 response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and fetal resorptions. Correlation with increased IFN-gamma and TNF and reduced IL-10 production by placental cells. *J Immunol*. 1996;156:653-662
- ⁴⁵ Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41:297-306
- ⁴⁶ Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71:159
- ⁴⁷ Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:658
- ⁴⁸ Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, et al. Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol* 2011; 173:539
- ⁴⁹ Longo S, Borghesi A, Tziella C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev* 2014 Mar;90 Suppl 1:S42-4.
- ⁵⁰ Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300.
- ⁵¹ Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.
-

- ⁵² Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:274-80
- ⁵³ Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011; 51: 204–209
- ⁵⁴ Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 Mar; 99(3):490-6
- ⁵⁵ Cnossen JS, Vollebregt KC, de VN et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1117–1120
- ⁵⁶ Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC et al. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(7): 877-883.
- ⁵⁷ Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:1031-6
- ⁵⁸ Gómez, O., Figueras, F., Martínez, J. M., del Río, M., Palacio, M., Eixarch, E., Puerto, B., Coll, O., Cararach, V. and Vanrell, J. A. (2006), Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28: 802–808
- ⁵⁹ Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC Schultz LK et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *AJOG* 2005;193:1208-12.
- ⁶⁰ Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9
- ⁶¹ Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *BJOG* 1991;98:871-9.
- ⁶² Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:593-7
-

-
- ⁶³ Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-6
- ⁶⁴ Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100.
- ⁶⁵ Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128-32
- ⁶⁶ Kuc S, Wortelboer EJ, Van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Shielen CJI. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery doppler ultrasound for first trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey* 2011; 66: 4
- ⁶⁷ Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, van Dadelzen P, Mol B, Pajkrt E, for the EBM CON- NECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119:778–787
- ⁶⁸ Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374:13-22
- ⁶⁹ Akolekar, R., Syngelaki, A., Sarquis, R., Zvanca, M. and Nicolaides, K. H., Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011, 31: 66–74
- ⁷⁰ Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):203.e1-203.e10
- ⁷¹ Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330:576.
- ⁷² Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies *BMJ* 2005; 330:565
-

- ⁷³ Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):667-72
- ⁷⁴ Thangaratnam S, et al. / *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 25 (2011) 419–433
- ⁷⁵ Hofmeyr GJ, Atallah ÁN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001059.
- ⁷⁶ Patrelli TS, Dall'asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni VM, Modena AB. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Dec;25(12):2570-4.
- ⁷⁷ Marjan Tabesh, Amin Salehi-Abargouei, Maryam Tabesh, and Ahmad Esmailzadeh. Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 98:8, 3165-3173
- ⁷⁸ Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004227.
- ⁷⁹ Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD006490.
- ⁸⁰ Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
- ⁸¹ Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;2016(2):121-128.e2.
- ⁸² Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004659. Review.
- ⁸³ Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110-120.e6.
-

-
- ⁸⁴ Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Sciannamé N, Pavone G, Di Minno G, Margaglione M. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*. 2002 Aug;78(2):371-5.
- ⁸⁵ Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for the thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-07.
- ⁸⁶ Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol*. 2004 Aug;104(2):354-61.
- ⁸⁷ Wan MX, Zhang XW, Törkvist L, Thorlacius H. Low molecular weight heparin inhibits tumor necrosis factor alpha-induced leukocyte rolling. *Inflamm Res*. 2001 Dec;50(12):581-4.
- ⁸⁸ Reantragoon S, Arrigo LM, Seoud MM, Dweck HS, Rosenfeld L. Specific heparin fractions suppress endothelin-1 production in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 1994 Nov 1;314(2):315-22.
- ⁸⁹ Torricelli M, Reis FM, Florio P, Severi FM, Bocchi C, Picciolini E, Guidoni CG, Petraglia F. Low-molecular-weight heparin improves the performance of uterine artery Doppler velocimetry to predict preeclampsia and small-for-gestational age infant in women with gestational hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2006, 32 (9): 1431-5.
- ⁹⁰ Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Delteparin for the prevention of recurrence of placental mediated complications in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 58-64
- ⁹¹ Revell BJ, Smith RP. Thrombosis and embolism in pregnancy and the puerperium, reducing the risk: what proportion of patients reach the threshold for thromboprophylaxis? *Obstet Med*. 2011 Mar;4(1):12-4.
- ⁹² Kupfermanc MJ, Eldor A, Steniman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13
-

- ⁹³ Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000;83:693-697
- ⁹⁴ Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, et al. Low-molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:35-44.
- ⁹⁵ Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular weight heparin lowers the recurrence of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45:86-91.
- ⁹⁶ Gris JC, Chauleur C, Faillic JL, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomized controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost.* 2009;7:58-64.
- ⁹⁷ Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomized controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost* 2011;106:1053-61
- ⁹⁸ Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I, et al. The HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119:3269-3275
- ⁹⁹ De Vries JIP, Van Pampus MG, Hague WM, et al. The FRUIT investigators. Low-molecular weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10:64-72)
-

-
- ¹⁰⁰ 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
- ¹⁰¹ Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014 Feb 6;123(6):822-8. doi: 10.1182/blood-2013-01-478958. Epub 2013 Dec 19.
- ¹⁰² Roberge S, Demers S, Nicolaidis KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of preeclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 May;47(5):548-53.
- ¹⁰³ Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Prevention of maternal and perinatal complications by enoxaparin in women with previous severe preeclampsia (HEPEPE): and open-label, multicenter, prospective, randomized, controlled trial SMFM, 2016. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:S452.LB1.
- ¹⁰⁴ Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016 Nov 26;388(10060):2629-2641.
- ¹⁰⁵ Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost* 2011;105:295-301.
- ¹⁰⁶ Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
- ¹⁰⁷ Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Mar;216(3):296.e1-296.e14.
- ¹⁰⁸ Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007; 369(9575):1791-1798
-