

Restricción de crecimiento intrauterino idiopático con hallazgos trombóticos en placenta: reporte de caso y revisión de la literatura

María Alejandra Espinosa,* Mercedes Olaya Contreras,** Reggie García-Robles,*** Martha Bermúdez****

RESUMEN

La restricción de crecimiento intrauterino representa un problema de salud pública en Colombia debido a sus altas tasas de morbilidad y mortalidad. Se considera una entidad multifactorial aunque en gran parte de los casos no se encuentra causa aparente. Las alteraciones de los factores de coagulación y de los anticoagulantes naturales encontrados en pacientes con trombofilias congénitas y adquiridas se consideran factores fisiopatológicos importantes en el desarrollo de la restricción del crecimiento intrauterino; aún en aquellos casos denominados idiopáticos. Dichas alteraciones de la coagulación potencian el efecto protrombótico del embarazo y generan cambios placentarios asociados con hipoxia como el aumento de los depósitos de fibrina, los infartos extensos, los trombos oclusivos de vasos coriales y la arteriopatía decidual.

Palabras clave: retardo del crecimiento fetal, trombofilia, placenta.

ABSTRACT

Intrauterine growth restriction represents a public health problem in Colombia, due to the high rates of morbidity and mortality generated. It is considered a multifactorial entity although most of the cases there is not apparent cause. The presence of abnormal clotting factors and natural anticoagulants found in patients with congenital and acquired thrombophilia are considered important physiopathologic factors in the development of intrauterine growth restriction, even those so-called idiopathic cases. These alterations of coagulation enhance the prothrombotic effect of pregnancy and induce placental changes associated to hypoxia fetal such as increase of fibrin deposits, extensive infarction, occlusive thrombus in corial vessels and decidual arteriopathy

Keywords: Fetal growth retardation, thrombophilia, placenta.

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) es una enfermedad de etiología y fisiopatología poco claras, con una frecuencia significativa que contribuye a la morbilidad y

mortalidad perinatal y en la cual se encuentra alterado el crecimiento y desarrollo de la placenta.^{1,2} La RCIU se define como el cuadro clínico en el que el feto no alcanza su pleno potencial de crecimiento con desenlace final de disminución en el peso corporal menor al percentil 10 para la edad gestacional según las tablas de crecimiento.^{3,4}

La RCIU es considerada una condición multifactorial que involucra varios factores de diverso origen que pueden alterar el crecimiento fetal como: factores maternos (hipertensión, afección renal, cardiopatías, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, alcoholismo, tabaquismo, drogas ilícitas, desnutrición) y factores fetoplacentarios (insuficiencia placentaria asociada o no con enfermedad materna, preeclampsia, nefropatías, trombofilias, anomalías congénitas, infecciones congénitas, gestaciones múltiples y anomalías cromosómicas).⁵ Dentro de estas causas las trombofilias son las que más se asocian con el desarrollo de insuficiencia uteroplacentaria y se relacionan no sólo con el desarrollo de RCIU sino, también, con muerte fetal intrauterina, preeclampsia y *abruptio placenta*.^{6,7}

* Residente de Patología. Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

** Profesora Asistente. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

*** Médico-candidato a Doctor en Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana.

**** Profesor Asistente. Instituto de Genética Humana. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia: Mercedes Olaya Contreras, Carrera 7 N° 40-62, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia. Correo electrónico: olaya.m@javeriana.edu.co

Recibido: octubre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Espinosa MA, Olaya Contreras M, García-Robles R, Bermúdez M. Restricción de crecimiento intrauterino idiopático con hallazgos trombóticos en placenta: reporte de caso y revisión de la literatura. Patología Rev Latinoam 2012;50(3):214-219.

En la placenta interactúan las circulaciones materna y fetal; participa del intercambio de oxígeno, nutrientes y desechos entre la madre y el feto.¹ En la RCIU el trofoblasto es más proliferativo y menos invasivo; por lo tanto, se genera una invasión superficial de las arterias espirales uterinas y aumenta la resistencia en los vasos uteroplacentarios. Como consecuencia de estos eventos tempranos en el embarazo posteriormente se comprometerá la perfusión uteroplacentaria y se generará insuficiencia placentaria.¹ Es común encontrar lesiones vasculares en las placas de embarazos que cursaron con RCIU y estos hallazgos probablemente estén relacionados con su fisiopatología.² Trombofilias como el factor V de Leiden, el polimorfismo G20210A en el gen de la protrombina, el polimorfismo MTHFR C677T en estado homocigoto asociado con déficit de folato o vitamina B12 y el aumento de las concentraciones de homocisteína total plasmática, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III y anticuerpos anticardiolipina han sido asociados con complicaciones del embarazo como preeclampsia, *abruptio placentae*, muerte fetal intrauterina, pérdida gestacional y RCIU.^{2,8,9} En el embarazo normal el día 20 ocurre invasión del trofoblasto intermedio en las arterias espirales con destrucción de la media para aumentar el flujo uteroplacentario;¹⁰ pero en pacientes con RCIU y preeclampsia esto no ocurre y la disminución del flujo placentario y de la disponibilidad de nutrientes conducen, finalmente, a hipoxia fetal.¹¹ Lo mismo ocurre en las lesiones trombóticas previamente analizadas cuyo desenlace final se traduce también en hipoxia fetal.¹² Entre los hallazgos patológicos en placas de embarazos con estas complicaciones, que usualmente involucran la vasculatura, se destacan los infartos y las trombosis de los vasos.²

REPORTE DE CASO

Mujer de 32 años que cursaba su segunda gestación. Como antecedente, en el primer embarazo, se obtuvo un recién nacido a término pero pequeño para la edad gestacional; cursó con enterocolitis necrosante en la etapa neonatal. En este segundo embarazo a la madre se le diagnosticaron oligoamnios y RCIU simétrico en la semana 22 de gestación. La talla materna fue 149 cm, peso pregestacional de 48 kg, índice de masa corporal 21.62 y ganancia de peso durante el embarazo de 5.8 kg. El recién nacido, de sexo femenino y 37 semanas de edad

gestacional, pesó 2040 g ($< p5$) y midió 43 cm ($< p5$). No se advirtieron malformaciones mayores ni menores pero sí policitemia. Los paraclínicos durante el embarazo se describen a continuación: hemogramas con disminución leve y persistente de eosinófilos; uroanálisis normales; detección de antígenos de superficie para hepatitis B, HIV, IgG *Toxoplasma*, IgM herpes I-II, IgG rubéola y serología que fueron negativos. El anticoagulante lúpico fue negativo al igual que los anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM y los anticuerpos antinucleares. La madre fue genotipificada para el polimorfismo MTHFR C677T para el cual fue homocigoto TT; concentraciones plasmáticas de folato: 14.8 ng/mL (> 6 ng/mL),¹³ de vitamina B12: 273 pg/mL (> 200 pg/mL),¹⁴ homocisteína plasmática en el tercer trimestre de embarazo: 4.88 μ mol/L (> 10.5 μ mol/L),¹⁵ homocisteína tres meses posparto: 7.45 μ mol/L (valor de referencia del laboratorio: > 12 μ mol/L). La citología cervical fue negativa. En estudios ecográficos sucesivos, Doppler fetal y perfil biofísico, se detectó alteración en la pulsación de la arteria uterina izquierda y aumento de la resistencia en las arterias uterinas. La placenta fue analizada en el Departamento de Patología del Hospital Universitario San Ignacio donde se observaron vellosidades coriales del III trimestre con maduración acelerada, hiperplasia del sincitiotrofoblasto y zona de proliferación de capilares dispuestos en tejido fibroso. Se asociaron depósitos intervellosos de fibrina significativos (mayores de 15%) y eritrocitos nucleados circulantes. El amnios se observó reactivo; con ello se hicieron los diagnósticos de placenta en el percentil 25-50 con: corangioma, depósitos intervellosos de fibrina (figura 1), hiperplasia del sincitiotrofoblasto y *abruptio placentae* mayor de 50%.

DISCUSIÓN

Las complicaciones del embarazo representan un problema de salud pública en Colombia si se les considera en términos de indicadores de salud y de calidad de la atención; además de su impacto en la morbilidad y en la mortalidad de la población materna y pediátrica.¹⁶ Entre las complicaciones en el embarazo se encuentran: óbitos fetales, *abruptio placentae*, preeclampsia y RCIU, todas ellas en íntima relación con la presencia de trombofilias maternas.¹⁷ La RCIU es una causa de morbilidad y mortalidad perinatal y neonatal en nuestro país además de asociarse, en la vida adulta, con enfermedades que generan



Figura 1. Plato basal placentario. Depósitos intervellosos de fibrina. Hematoxilina-eosina 10×. Las figuras, a color, de este artículo aparecen en el anexo 4.

discapacidad como la enfermedad coronaria, alteraciones del desarrollo neurocognitivo y resistencia a la insulina.^{16,18}

Durante el embarazo se genera, fisiológicamente, una condición protrombótica con elevación plasmática de la mayoría de los factores de la coagulación, disminución de la concentración de algunos anticoagulantes naturales, aumento de agregación plaquetaria y disminución de la capacidad fibrinolítica para evitar la aparición de hemorragia fetal.¹⁹ Respecto de las concentraciones de homocisteína en ayunas se ha descrito que disminuyen gradualmente durante el inicio y la mitad del embarazo, hasta alcanzar los valores inferiores al final del embarazo sin posteriores disminuciones.²⁰ Algunos estudios relacionan la RCIU con hiperhomocisteinemia, una alteración metabólica que ocurre en 7% de la población mundial; en Colombia la prevalencia es de 7.8% de hiperhomocisteinemia moderada medida como homocisteína basal y poscarga de metionina.²¹ La hiperhomocisteinemia es definida como incremento de la concentración total de homocisteína en el plasma. Este aumento puede ser secundario a causas genéticas como en la disminución o ausencia de la actividad enzimática que regula el catabolismo del aminoácido metionina, de forma frecuente la cistationina β sintasa, la metionina sintasa reductasa (MTRR) y la metilente-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) debido a mutaciones o polimorfismos en los genes de estas enzimas.²² Existen otras causas no genéticas de hiperhomocisteinemia tales como el déficit de vitaminas, vitaminas B₁₂ y ácido fólico, principalmente; uso de algunos medicamentos y por enfermedad renal.^{23,24} La hiperhomocisteinemia, al igual que otras trombofilias maternas como el déficit de proteína C y S, aumenta la propensión a la formación de trombos placentarios que podrían estar implicados en el desarrollo de RCIU.⁹ Otras anomalías en los factores de coagulación reportadas en gestaciones que cursan con RCIU son: concentraciones elevadas de inhibidor de activador de

plasminógeno 1 en pacientes con RCIU en comparación con pacientes con embarazos sin complicaciones^{25,26} y disminución de inhibidor de activador de plasminógeno 2 en comparación con los controles.^{27,28} No es claro cómo las trombofilias heredadas y adquiridas están asociadas con algunas complicaciones del embarazo; sin embargo, las principales trombofilias hereditarias incluyen déficit de antitrombina, proteína C y S, anormalidades de los factores coagulantes, particularmente el factor V Leiden, algunos polimorfismos del gen protrombina y del gen *MTHFR* asociado a hiperhomocisteinemia moderada.^{8,29,30} En menor grado, a diferencia de lo que se piensa, se encuentra la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.³¹ Robertson, *et al.*, en un metanálisis sobre trombofilia y complicaciones del embarazo, encontraron una discreta tendencia estadística para aumentar el riesgo de RCIU en gestantes con trombofilias en general, siendo sólo significativo para anticuerpos anticardiolipina.⁹ Los estudios de asociación con trombofilias hereditarias e hiperhomocisteinemia con diversas complicaciones del embarazo, incluyendo la RCIU, han sido inconsistentes.⁹ Es probable que las alteraciones trombóticas presentes en la RCIU y otras complicaciones del embarazo se deban a los propios mecanismos fisiopatológicos y no a la trombofilia; al respecto se sugiere que las trombofilias podrían generar mayor susceptibilidad e influir en la severidad del cuadro.^{2,8,9,32}

La placenta es un órgano extraembrionario situado entre los compartimentos materno y fetal; actúa asegurando la progresión normal del desarrollo fetal.³³ Esta tarea se logra a través de la regulación del transporte de nutrientes y desechos y modulando el ambiente materno a través de una variedad de hormonas, factores de crecimiento y otras moléculas regulatorias. En la mayoría de las especies, el tamaño del feto es proporcional al tamaño de la placenta. Cuando el tamaño de la placenta está restringido, como en la malnutrición materna o en el compromiso del flujo sanguíneo placentario el feto está, a menudo, también restringido en su crecimiento.³⁴ La comprensión de los mecanismos subyacentes en el desarrollo y crecimiento de la placenta es de vital importancia para cualquier apreciación del desarrollo fetal.³⁵ Las lesiones trombóticas son un hallazgo común en placas de mujeres con complicaciones obstétricas tales como preeclampsia, óbito fetal, RCIU y *abruptio placentae*.² La trombosis placentaria puede deberse a alteraciones adquiridas o congénitas subclínicas de la hemostasia.³⁶ Diversos estudios han demostrado que

pacientes con un desenlace obstétrico desfavorable y trombosis placentaria tenían alteraciones de los parámetros de laboratorio consistentes con un estado trombofilico como déficit de proteínas C y S, hiperhomocisteinemia medida en plasma basal o poscarga de metionina, mutación del factor V de Leiden y anticuerpos antifosfolípidos.^{37,38} Estudios previos realizados por Arias, et al. (1998) y por Magid, et al. (1998) demostraron seis tipos de lesión más comúnmente asociada con estados de trombofilia. Estas son infartos únicos o múltiples, trombosis de vasos fetales, necrosis fibrinoide de los vasos deciduales, depósito perivelloso de fibrina, trombosis intervellosa e infartos del piso placentario.³⁹⁻⁴¹ Otros estudios señalan que el hematoma retroplacentario es otro hallazgo común en pacientes con trombofilias.⁴² Las lesiones placentarias se encuentran en 70% de las pacientes con alteraciones de laboratorio sugerentes de trombofilia pero, de la misma forma, placenta de pacientes sin evidencia de trombofilias pueden presentar este tipo de lesiones.^{43,44} El hallazgo placentario más frecuente es el infarto vellositario. Pequeños infartos se han encontrado en embarazos no complicados pero una necrosis de más del 10% se ha asociado con hipoxia fetal y desenlace obstétrico adverso.⁴⁵ En placenta de pacientes con trombofilias, especialmente hiperhomocisteinemia, los hallazgos patológicos más comunes consisten en infarto placentario, trombo intervellosa o simplemente sin hallazgos, aunque la vasculopatía trombótica fetal y la trombosis de los vasos coriales son un hallazgo frecuente asociado con desenlace obstétrico adverso.⁴⁶ Otro hallazgo frecuente asociado con la trombofilia materna son las vellosidades avasculares, generalmente asociado al desarrollo de depósito perivelloso de fibrina y alteración de la maduración vellositaria.^{47,48} Estos hallazgos se explican por una disminución del flujo placentario que conduce a daño endotelial por la liberación de radicales libres y aumento de nódulos sincitiales.⁴⁹ Los trombos de vasos madre se traducen en infarto isquémico de dichas vellosidades.⁵⁰ Asimismo, la ectasia vascular provoca aumento de los depósitos perivelloso de fibrina al igual que a nivel de la interfase materna (infarto de piso materno) (figura 1).⁵¹

En nuestra experiencia, en el hospital San Ignacio, encontramos que los hallazgos placentarios más comunes en pacientes con trombofilias son los depósitos perivelloso de fibrina mayores a 10% y trombosis de los vasos maternos y del cordón (generalmente en estadios tempranos: estasis leucocitaria y trombosis reciente) (figura 2).



Figura 2. Cordón umbilical. Trombosis arterial. Hematoxilina-eosina 10x.

Las placenta de pacientes con RCIU muestran disminución del peso placentario para la edad gestacional. Esto se ve traducido en disminución del tejido vellositario, estroma, capilares y trofoblasto;⁵² en este último se evidencia un desbalance en los procesos de proliferación de sincitiotrofoblasto y apoptosis del citotrofoblasto.⁵³ Las placenta de pacientes con preeclampsia también se caracterizan por disminución del peso placentario para la edad pero con una elevada capilarización de vellosidades, proliferación de citotrofoblasto en lugar de invasión y formación de nudos sincitiales.¹

CONCLUSIÓN

Reportamos el caso de una gestante que cursó con embarazo complicado con RCIU; se indagaron los posibles factores involucrados sin lograr encontrar una causa clara. La madre fue homocigota TT para el polimorfismo MTHFR C677T pero las concentraciones de folato y vitamina B₁₂ fueron adecuadas y la concentración de homocisteína plasmática total fue normal por lo que la trombofilia, al ser la madre portadora homocigota TT, parece ser una opción poco probable.^{8,9} Igualmente, otros factores de riesgo como poca ganancia de peso durante el embarazo, estatura baja y bajo peso materno pregestacional no explican el cuadro.^{4,16,54,55} Sin embargo, en la valoración histopatológica se observaron cambios consistentes con trombofilia. Al respecto se encuentra evidencia en la literatura que indica que las anomalías en la coagulación son parte de la fisiopatología de esta entidad clínica y que la generación de más conocimiento y una mejor comprensión de estas alteraciones podría generar estrategias para diagnóstico temprano, prevención, tratamiento y pronóstico de la RCIU.^{2,5,32} Finalmente, cabe destacar la importancia del estudio histopatológico de las placenta de recién nacidos con RCIU para poder brindar un enfoque y manejo adecuados a las pacientes; con este fin proponemos un protocolo de estudio de las placenta con RCIU (figura 3).

EXAMEN MACROSCÓPICO						
Inserción del cordón	Central	Paracentral	Paramarginal	Marginal	Velamentosa	Furcata
Numero de vasos	tres (3)	dos (2)	> tres			
Longitud del cordón	32 - 100	< 32 cm	> 100 cm	Cuanto:	cm	
Peso para la edad gestacional	Normal	Pequeño	Grande	Cuanto:	gr	
Superficie materna	Abruptio	< 10%	> 10%	Cotiledones:		
Superficie fetal	Normal	Opaca	Otras:			
Espesores placentarios	Mayor	cm	Menor	cm	Nota:	
Infarto materno	< 5%	5-15%	> 15 %			
Inserción de las membranas	Usual	Circummarginada	Circunvalata			
Color de las membranas	Transparente	Lechosa	Verdosa			

EXAMEN MICROSCÓPICO						
VASOS DECIDUA	<i>Tipo</i>	Muscularizados	Vena -like	Aterosis	Necrosis Fibrinoide	
FIBRINA	<i>Localización</i>	Piso materno	Perivellosa	Subdecidual		Nota:
HEMATOMA	<i>Localización</i>	Subcorial	Marginal	Retroplacentario		
TROMBOSIS	<i>Localización del trombo</i>	Vasos vellositarios	Vasos madre	Vasos cordón		
	<i>Edad del trombo</i>	Recanalizacion	Reciente	Organización		
	<i>No de Vasos</i>	Avasculares	< 10 vasos	> 10 vasos		
	<i>Normoblastos</i>	Presentes	Ausentes			
VELLOSIDADES	<i>Necrosis</i>	Presente	Ausente			

Figura 3. Propuesta de protocolo de estudio de placentas de embarazos que cursan con RCIU.

REFERENCIAS

- Mayhew T, Ohadike C, Bakerb PN, Crockerb IP, Mitchellc C, Ongc SS. Stereological Investigation of Placental Morphology in Pregnancies Complicated by Pre-eclampsia with and without Intrauterine Growth Restriction. *plac.* 2002;24: pp. 1830-1833.
- Many, A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic Features of the Placenta in Women With Severe Pregnancy Complications and Thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):1041-1044.
- Bamberg C, Kalache K. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9(5):387-394.
- Mamelle N, Boniol M, Rivière O, Joly MO . Georges Mellier, Maria B, et al. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 2006;165(9):717-725.
- Maulik, D. Fetal Growth Restriction: The Etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):228-235.
- Vedmedoska N, Dace R, Uldis T, Jana Z, Gilbert D. Preventable Maternal Risk Factors and Association of Genital Infection with Fetal Growth Restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70(4):291-298.
- Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The Association of Thrombophilia with Fetal Growth Restriction. *Arch Iran Med* 2010;13(6):482-485.
- Greer I. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109:73-81.
- Robertson L, Wu O, Langhome P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-196.
- Merviel P, Lourdel E, Cabry R, Boulard V, Brzakowski M, Demailly P, et al. Physiopathology of human embryonic implantation: clinical incidences; *Folia Histochem Cytobiol* 2009;49(5):824-834.
- Pileri P, Franchi F, Cetin I, Chiara M, Antonazzo P, Ibrahim B. Maternal and Fetal Thrombophilia in Intrauterine Growth Res- triction in the Presence or Absence of Maternal Hypertensive Disease. *Reprod Sci* 2010;17(9):844-848.
- Castellucci M. Basic structure of the villous tree. En: Castellucci M, editor. *Pathology of the Human Placenta*. 3rd Edition. Springer Verlag; 1995. pp. 94-95.
- González-Gross M, Sola R, Castillo M. Folato una vitamina milagrosa. *Med Clin (Barc)* 2002;119(16):627-35.
- Stabler S, Allen R. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299-326.
- Lopez de Quezada E, Villaseca M, Lailla M. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:45-49.
- Vélez Gómez MP, Barros F, Echevarria-Restrepo LG, Hormanza-Angel MP. Prevalencia de bajo peso al nacer y factores maternos asociados: Unidad de Atención y Protección Materno Infantil de la Clínica Universitaria Bolívariana, Medellín, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006;57(4):264-270.
- Muñoz Molina L, Hernández Barbosa R. Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y sus alteraciones bioquímicas. NOVA [seriado en línea] 2005;3(3):88-94. Disponible en: http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/ARTRE-VIS2_3.pdf
- Krammer M, Kahn S, Rozen R, Evans R, Platt RW, Chen MF. Vascularpathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol* 2009;38:715-723.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114(5-6):409-414.
- Cikot RJ, Steegers-Theunissen RP, Thomas C, Boo T, Merkus H, Steegers E. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr* 2001;85(1):49-58.
- Murphy, M, Scott J, McPartlin JM, Fernandez- Ballart J. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):614-619.

22. Bermudez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina β sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colomb Med* 2006;37(1):46-52.
23. Milman N, Byg KE, Hvas AM, Bergholt T, Eriksen L. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76(3):200-205.
24. Lee SJ, Kim K, Namkoong S, Kim CK, Kang YC, Lee H. Nitric Oxide Inhibition of Homocysteine-induced Human Endothelial Cell Apoptosis by Down-regulation of p53-dependent Noxa Expression through the Formation of S Nitrosohomocysteine. *J Biol Chem* 2005;280(7):5781-5788.
25. Estellés A, Grancha S, Guibert J, Thinné T, Chirivella M, España F, et al. Abnormal Expression of Plasminogen Activator Inhibitors in Patients with Gestational Trophoblastic Disease. *Am J Pathol* 1996;149(4):1229-1249.
26. Maroney S, Cooley BC, Sood R, Weiler H, Mast AE. Combined tissue factor pathway inhibitor and thrombomodulin deficiency produces an augmented hypercoagulable state with tissue-specific fibrin deposition. *J Thromb Haemost* 2007;6:111-117.
27. Choi JW, Pai SH. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol* 2002;81(11):611-615.
28. Infante C, Rivard G, Guiget M, Gautier R. Thrombophilic Polymorphisms and Intrauterine Growth Restriction. *Epidemiol* 2005;16(3):281-287.
29. Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinaemia. *Curr Opin Hematol* 1998;5(5):343-349.
30. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a methanalysis. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1206-1216.
31. Branch DW. Antiphospholipid antibodies and pregnancy: maternal implications. *Semin perinatol* 1990;14(2):439-446.
32. Peeters LLH. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:202-205.
33. Kraus, F, Redline RW, Gersell DJ, Nelson M, Dicke M. Functional Anatomy. En Kraus FT, editor. *Placental pathology*. Washington D.C: AFIP; 2004. pp. 17-19.
34. Shepard BL, Bonnar J. Uteroplacental Hemostasis in Intrauterine Growth Restriction. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(5):443-445.
35. Sikkema JM, Franxa A, Bruinsea HW, Van der Wijka NG, De Valkb HW, Nikkelsc PG. Placental Pathology in Early Onset Pre-eclampsia and Intra-uterine Growth Restriction in Women With and Without Thrombophilia. *Plac* 2002;23(4):337-342.
36. Wrambsy M, Sten-linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V Leiden Mutation. *Fertility and Sterility* 2000;74(5):987-991.
37. Locatelli A, Patane L, Ghidini A, Marinetti E, Zagarella A, Pezzullo JC, Cappellini "Pathology findings in preterm placentas of women with autoantibodies: a case-control study". *A. J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(5):339-44.
38. Rodger M, Betancourt1 MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Plos Medicine* [serialo en linea]. 2010;7(6):1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2885985/?tool=pubmed>.
39. Kraus F, Redline RW, Gersell DJ, Nelson M, Dicke M. Maternal Thrombophilias. En: Kraus F.T, editor. *Placental pathology*. Washington D.C: AFIP; 2004. pp. 34-36.
40. Raspollini MR, Oliva E, Roberts DJ. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic Mutations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(2):113-123.
41. Vora S, Shetty S, Khare M, Ghosh K. Placental histomorphology in unexplained fetal loss with thrombophilia. *Indian J Med Res* 2009;129:144-149.
42. Kinsler W, Prasad V Ananith C. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(3):243-248.
43. Tranquilli A, Giannubilo S, Dell'Uomo B, Grandone E. Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:144-147.
44. Ariel I, Anteby E, Hamani Y, Redline R. Placental Pathology in Fetal Thrombophilia. *Hum Pathol* 2004;35(6):729-733.
45. Toos A, Goddijn W, Wouters M, Molen E, Spuijbroek M, Steegers-Theumissen R. Hyperhomocystinemia: a risk factor for placental abruption or infarction *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996;66:23-29.
46. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000;15(8):1830-1833.
47. Shimchen MJ, Ofir K, Moran O, Kedem A, Sivan E, Schiff E. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:160-164.
48. Beverly B, Rogers BB, Momirova V, Dizon-Townson D, Wensstrom K, Samuels P, et al. Avascular villi increase syncytial knots and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V leiden mutation. *Pediatr Dev Pathol* 2010;15(5):341-347.
49. Kisst W, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JL. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome: A confounded problem. *Thromb Haemost* 2008;99(1):77-85.
50. Redline, R. Thrombophilia and Placental Pathology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(4):885-894.
51. Waters B, Ashikaga T. Significance of Perivillous Fibrinoid Deposition in Uterine Evacuation Specimens. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):760-765.
52. Bjor O, Vatten L, Romundstad PA, Karumanchi A, Eskild A. Angiogenic Factors in Maternal Circulation and the Risk of Severe Fetal Growth Restriction. *Am J Epidemiol* 2011;173:630-639.
53. Guller, S. Role of the syncytium in placenta-mediated complications of preeclampsia. *Thromb Res* 2009;124(4):389-392.
54. Watanabe H, Kabeyama K, Sugiyama T, Fukuoka H. A Review of Inadequate and Excessive Weight Gain in Pregnancy. *Curr Womens Health Rev* 2009;5(4):186-92.
55. Cuartas, A. Retardo del Crecimiento Intrauterino. *Iatreia* 1995;8(1):18-25.