Rev Obstet Ginecol Venez. 2024; 84 (1): 33-41.
https://doi.org/10.51288/00840107

Condiciones trombofilicas y su riesgo en una cohorte latinoamericana de gestantes, estudio observacional descriptivo

Diana Marcela Villamizar Olarte[1], Luis Andrés Dulcey-Sarmiento[2].

RESUMEN

Objetivo: *Evaluar las trombofilias asociadas a tromboembolismo venoso durante la gestación.*

Métodos: *Estudio observacional descriptivo. Se analizaron las alteraciones clínicas y de laboratorio asi como la clasificación del perfil relacionado de una cohorte de gestantes latinoamericanas con eventos trombóticos durante la gestación y hasta el puerperio de 120 días. Se realizaron anticuerpos del síndrome antifosfolipídico, proteína C, S de la coagulación, antitrombina III, mutaciones contra el factor V de Leiden, mutaciones en la metilenetetrahidrofolato reductasa, hiperhomocisteinemia, mutación de la protrombina y elevación de los factores VIII, IX y XI.*

Resultados: *La edad media fue de 24,5 + 7,6 años, de ellas 9 pacientes (10,3 %) tenían antecedente de tromboembolismo, 23 pacientes (26,4 %) habían tenido una pérdida fetal al menos. Se encontraron anticuerpos antifosfatidilserina elevados en 23 pacientes (26,4 %), anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevado en 20 pacientes (22,9 %), anticoagulante lúpico positivo en 16 pacientes (18,3 %), factor VIII elevado en 13 pacientes (14,94 %), factor IX elevado en 15 pacientes (17,2 %), el factor XI elevado en 12 pacientes (13,7 %), la mutación de la protrombina en 7 pacientes (8,07 %) y las otras en menor proporción.*

Conclusiones: *Los resultados aquí encontrados señalan la alta tasa de prevalencia de alteraciones trombofílicas subdiagnosticadas en las gestantes, aún falta evidencia de peso para analizar dicha relación con peores resultados durante la gestación.*

Palabras clave*: Coagulación, Trombosis, Ginecología.*

Thrombophilic conditions and their risk in a Latin American cohort of pregnant women, descriptive observational study.

SUMMARY

Objective: *To evaluate thrombophilias associated with venous thromboembolism during pregnancy.*

Methods: *Descriptive observational study. Clinical and laboratory alterations were analyzed, as well as the classification of the related profile of a cohort of Latin American pregnant women with thrombotic events during gestation and up to the 120-day puerperium. Antiphospholipid syndrome antibodies, coagulation protein C, S, antithrombin III, mutations against factor V Leiden, mutations in methylenetetrahydrofolate reductase, hyperhomocysteinemia, prothrombin mutation, and elevation of factors VIII, IX, and XI were performed.*

Results: *The mean age was 24,5 + 7,6 years, of which 9 patients (10,3%) had a history of thromboembolism, 23 patients (26,4%) had had at least one fetal loss. Elevated antiphosphatidylserine antibodies were found in 23 patients (26,4%), elevated antibodies against beta2-glycoprotein in 20 patients (22,9%), positive lupus anticoagulant in 16 patients (18,3%), elevated factor VIII in 13 patients (14,94%), elevated factor IX in 15 patients (17,2%), elevated factor XI in 12 patients (13,7%), prothrombin mutation in 7 patients (8,07%) and the others to a lesser extent.*

Conclusions: *The results found here point to the high prevalence rate of underdiagnosed thrombophilic disorders in pregnant women. There is still a lack of strong evidence to analyze this relationship with worse results during pregnancy.*

Keywords: *Coagulation, Thrombosis, Gynecology.*

INTRODUCCIÓN

Trombofilia se define como una predisposición a la trombosis que se produce como resultado de un defecto genético (hereditario), o puede diagnosticarse posnatalmente como cuadro (adquirido) (1, 2). La

[1]Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Santander Colombia. [2]Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. Correo de correspondencia: luismedintcol@gmail.com

Forma de citar este artículo: Villamizar DM, Dulcey-Sarmiento LA Condiciones trombofilicas y su riesgo en una cohorte latinoamericana de gestantes, estudio observacional descriptivo. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(1):33-41. DOI 10.51288/00840107

trombosis se desarrolla secundaria a la alteración de uno o más componentes de la hemostasia, que incluye factores de coagulación, proteínas plasmáticas, flujo sanguíneo, superficies vasculares y elementos celulares que finalmente conducen a un estado de hipercoagulabilidad. Esto da como resultado una trombosis arterial o venosa. Un enfoque razonable de un paciente con trombosis comienza con el intento de caracterizar la condición de hipercoagulabilidad como hereditaria o adquirida. El embarazo modifica el sistema hemostático a una condición de hipercoagulabilidad, que es de mayor riesgo alrededor del parto. La pérdida recurrente del embarazo (PRE) se describe como dos o más abortos espontáneos, fenómeno que involucra aproximadamente al 5 % de las mujeres en edad reproductiva (3).

Nuevos estudios indican que la trombofilia es una de las causas que conduce a la PRE (2, 3). Los estados hereditarios se desarrollan debido a la presencia de algunas mutaciones que cambian un gen que codifica una proteína plasmática involucrada en el mecanismo anticoagulante (4). La trombofilia hereditaria representa uno de los factores de riesgo entre los trastornos reproductivos. La trombofilia expresa una tendencia importante que finalmente conduce a la trombosis (4).

Esta desviación se genera debido a diversos factores, principalmente por los factores de coagulación y su sinergia, pero también por su conexión con los componentes sanguíneos y otras células. La posibilidad de ser diagnosticado con patología trombótica aumenta con la edad, debido a diversos factores, siendo el embarazo uno de ellos. El tromboembolismo venoso (TEV) se conoce como una patología expresada por múltiples factores, siendo la pista clínica última los genéticos o adquiridos. A un paciente que pueda desarrollar trombosis se le debe realizar pruebas de trombofilias, por lo que una mujer con una condición protrombótica conocida debe ser evaluada como tal previo, durante o después de la gestación (5).

Algunos estudios confirman que 1,2 de cada 1000 partos se complican con TEV. La necesidad de considerar el bienestar, tanto del feto como de la madre, hace que el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del TEV asociado al embarazo sean particularmente problemáticos. Directrices actuales (5) hacen frente a estos difíciles desafíos. La investigación de la trombofilia hereditaria comenzó estudiando familias con antecedentes conocidos de TEV (6). En el siglo XX, la trombofilia hereditaria se consideraba un trastorno genético poco común. Pruebas específicas para la trombofilia hereditaria han sido desarrolladas a lo largo del tiempo (7). La probabilidad de que ocurra un episodio trombótico aumenta en presencia de varios factores de riesgo como el envejecimiento, la inmovilización, el ortostatismo prolongado, la obesidad, la dieta, el tabaquismo, los niveles elevados de estrógenos, la ingesta de anticonceptivos (aumenta las posibilidades de sufrir un TEV hasta tres veces), y, por último, pero no menos importante, el embarazo y el posparto (8).

La relación entre TEV y trombofilia hereditaria se demostró tras realizar estudios de casos y controles (7). Se estimó que el 5 % de los episodios trombóticos pueden ocurrir de repente, el 30 % están relacionados con el embarazo y el 20 % están relacionados con la cirugía (9).

La incidencia de TEV en el embarazo aumenta hasta cinco veces, con una tasa de 0,76 a 1,72 de cada 1000 embarazos, pero la mayoría de los eventos trombóticos ocurren principalmente en el período puerperal (10). Al evaluar la profilaxis óptima, un paciente diagnosticado con trombofilia debe ser evaluado para detectar la mayoría de los factores de riesgo, conocidos como desencadenantes de la primera o recurrente trombosis. En esta línea, a la hora de concluir el perfil trombótico de los pacientes, se deben considerar los factores de riesgo genéticos y adquiridos, considerando que la obesidad, los traumatismos, las condiciones médicas agudas, la cirugía o las neoplasias malignas se definen

por niveles elevados de factores procoagulantes. Por el contrario, el embarazo se asocia con una disminución de los niveles de factores anticoagulantes (10).

El conocimiento sobre la etiología del TEV ha venido mejorando a medida que pasa el tiempo, pero el despistaje de trombofilia hereditaria, muchas veces, no es convenientemente evaluado, aunque cabe señalar que las embarazadas tienen indudablemente un riesgo elevado de desarrollar TEV, especialmente si tienen antecedentes familiares. Las posibilidades de hemorragia y eventos tromboembólicos aumentan durante el embarazo. La entidad útero placentaria es única y su función más importante es mantener el contacto entre las circulaciones materna y fetal, lo cual es una necesidad para la supervivencia fetal, por lo que la circulación debe desarrollarse y mantenerse (9). En los seres humanos, la hemoglobina fetal (HbF) representa casi el 2 % de la hemoglobina (Hb) total en adultos (9). Se supone que la función fisiológica de la HbF permite la transición de oxígeno de la sangre materna a la fetal. Se debe permitir el intercambio de gases como oxígeno y dióxido de carbono, así como de nutrientes, en el límite entre las circulaciones materna y fetal, por lo que, dado que el sangrado y las actividades trombóticas pueden afectar esta característica crítica, la rehabilitación de la circulación uteroplacentaria requiere múltiples sistemas integrados (10).

Las coagulopatías en el embarazo, como la trombosis venosa profunda (TVP) y las PRE, pueden contribuir a las emergencias obstétricas, pero estos eventos podrían evitarse si se observara cuidadosamente a las mujeres para detectar signos de advertencia que pudieran sugerir la necesidad de realizar pruebas para detectarlas. Las coagulopatías podrían predecirse mediante estudios de laboratorio básicos, como un panel de coagulación global como hemograma completo (HC), tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial (PTT) y fibrinógeno plasmático.

Los cambios en el crecimiento y función de las placentas tienen implicaciones dramáticas en el feto y su capacidad para lidiar con el hábitat intrauterino. En presencia de mutaciones trombofílicas genéticas, considerando el número de estudios que apoyan o no el vínculo entre la trombofilia hereditaria y las complicaciones del embarazo, es imposible determinar las cifras precisas de riesgo de eventos adversos graves (10). El embarazo es una condición protrombótica y los eventos protrombóticos son evidentes a medida que avanza la gestación. El desarrollo de una circulación placentaria suficiente es necesario para un embarazo saludable, y la trombofilia hereditaria puede ser un factor de riesgo de efectos adversos del embarazo mediados por la placenta (11). La gestación induce un aumento de 2 a 3 veces en las concentraciones de fibrinógeno, así como un aumento de 20 % a 1000 % en los factores VII, VIII, IX, X y XII, todos los cuales alcanzan su punto máximo en el momento del parto (12).

Durante el embarazo normal, los factores de coagulación sanguínea XIII, XII, X, VIII, el factor Von Willebrand, el cofactor ristocetina, el factor VII y el fibrinógeno aumentan dramáticamente, y estos son más pronunciados en el tercer trimestre (9). Estas modificaciones protegen contra hemorragias potencialmente letales durante el embarazo y durante la tercera etapa de la gestación, pero también aumentan la probabilidad de tromboembolismo materno (13). En 1000 pacientes, la incidencia de TEV se estima entre 0,5 y 2,2. Es cinco veces mayor entre las embarazadas, registrándose el mayor riesgo de trombosis entre las semanas 6 y 12 después del parto (14). Los niveles elevados de estrógeno y progesterona durante la gestación conducen a una condición de hipercoagulabilidad, lo que resulta en una regulación positiva de los factores de coagulación y una reducción en los niveles de anticoagulantes (14).

Se supone que la trombofilia hereditaria está presente en hasta el 50 % de los eventos trombóticos venosos

que ocurren durante la gestación y el puerperio, y es bien sabido que la trombosis durante el embarazo, así como la trombofilia subyacente, pueden tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto (14). La hipercoagulabilidad biológica es un término utilizado para explicar las variaciones en la coagulación sanguínea y la fibrinólisis que tienen un aspecto trombótico durante la gestación, y el aumento del recambio de fibrina es el resultado de la hipercoagulación. Esto se demuestra por el aumento de las concentraciones de dímeros D (DD), el marcador más susceptible de activación fibrinolítica secundaria (15). A continuación, con base en el perfil trombofílico se clasifican estas como de alto, moderado y bajo riesgo.

Trombofilias de alto riesgo:

a) Deficiencia de antitrombina III (AT III); la AT III es uno de los inhibidores plasmáticos esenciales de los factores de coagulación activados, siendo el objetivo inmediato la trombina (16). Se ha establecido que la deficiencia de AT III es un factor de riesgo de trombosis venosa, considerando que las deficiencias adquiridas son más comunes, pero puede solucionarse administrando el régimen de anticoagulación adecuado (16). Cuando se detectan mutaciones heterocigotas en el gen AT, esto puede ir seguido de defectos en la AT, que se definen por una disminución de la inhibición del factor Xa (1). La medición del nivel de AT III debe realizarse antes de administrar la anticoagulación con heparinas o con heparinas de bajo peso molecular. Está establecido que su disminución aumenta el riesgo de trombosis hasta en un 50 %.

b) Deficiencias de proteína C y S, son patologías raras, se describen por una reducción en la actividad de la proteína C, respectivamente S (17); la deficiencia de proteína C fue identificada por Mammen en 1960. Se sabe que aumenta el riesgo de trombosis hasta un 20 %, a diferencia de la proteína S, que aumenta este riesgo hasta un 10 %. Por lo tanto, la deficiencia hereditaria de proteína C y S conduce a una producción elevada de trombina y predilección a la trombosis (1).

Trombofilia de riesgo moderado:

a) Resistencia a la proteína C activada y factor V Leiden: La resistencia a la proteína C activada fue descrita por primera vez a principios de la década de los 90 por Dahlback y Hildebrand (18); descubrieron un error en la respuesta anticoagulante al activar la proteína C (PCA). Se demostró que la resistencia a PCA se hereda y está relacionada con la trombofilia hereditaria (18). En varios programas de detección se incluyó el factor V Leiden, un defecto hereditario de la hemostasia y también un factor de bajo riesgo de trombosis, relacionado con la posibilidad de desarrollar una primera y recurrente tromboembolia venosa. También se asocia con trombosis, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo, como embarazo, edad avanzada, ingesta de anticonceptivos orales, hiperhomocisteinemia y deficiencias de proteína C y proteína S (19).

b) Mutación del gen de la protrombina (Factor II): la protrombina, o factor II, precursor de la trombina (20), fue mencionada por primera vez en 1996 por Poort. La mutación de protrombina G20210A es conocida por el cambio del nucleótido de guanina (G) por el nucleótido de adenina (A) en la posición 20 210, y afecta hasta al 6 % de la población, aumentando eventualmente el riesgo de trombosis. Aunque su postura heterocigótica se conoce como un factor de bajo riesgo para desarrollar complicaciones asociadas de TEV, este riesgo aumenta durante el embarazo (21). Sin embargo, tanto la ingesta de anticonceptivos orales como el embarazo eventualmente desarrollan una mayor actividad de protrombina (21).

c) Factor VIII: los pacientes con antecedentes de TEV han presentado niveles elevados de factores VIII, IX y XI (22), aunque no está claro cómo los niveles elevados de factores de coagulación interfieren con el riesgo de trombosis, pero una vez que aumenta el nivel de factor VIII, también aumenta el riesgo de trombosis (hasta un 10 %).

Trombofilia de bajo riesgo:

a) Hiperhomocisteinemia: la desmetilación de la metionina forma el aminoácido homocisteína (22). La homocisteína es un aminoácido que se desarrolla comúnmente (22). Los niveles elevados de homocisteína, llamados hiperhomocisteinemia, pueden deberse a todo tipo de factores hereditarios o a una dieta pobre en ácido fólico y vitaminas B. Los niveles elevados durante el embarazo pueden provocar pérdidas recurrentes del embarazo, pero la presencia del gen de la metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en ausencia de niveles elevados de homocisteína no está relacionada con un riesgo significativo de trombosis (22).

MÉTODOS

El presente estudio es de tipo observacional descriptivo. Se analizaron las alteraciones clínicas y de laboratorio asi como la clasificación del perfil relacionado con una cohorte de gestantes latinoamericanas con el denominador de eventos trombóticos durante la gestación y hasta el puerperio de 120 días. Se revisaron los registros clínicos de toda gestante que no presentase diagnóstico de cáncer antes y durante la gestación, quienes no tuviesen antecedentes quirúrgicos de safenectomía, aquellas sin antecedentes de enfermedad autoinmune o reumatológica excepto síndrome antifosfolípido primario y, finalmente, a todas las pacientes que fueron valoradas por ginecología y hematología en quienes se realizaron estudios de perfil para trombofilia que incluyera anticuerpos del síndrome antifosfolipídico, proteína C, S de la coagulación, antitrombina III, mutaciones contra el factor V de Leiden, mutaciones en MTHFR, hiperhomocisteinemia, mutación de la protrombina y finalmente elevación de los factores VIII, IX y XI.

Se contó con la aprobación del comité de ética de la institución donde se realizó y fue aprobado en reunión 027-2015. Se aplicaron los criterios de inclusión a toda gestante quien tuviese seguimiento desde el primer trimestre hasta 12 semanas del posparto y que no presentasen pérdidas fetales durante el periodo de seguimiento puesto que el objetivo principal del estudio fue evaluar los eventos trombóticos venosos o arteriales mas no las pérdidas fetales. Es de resaltar que los exámenes paraclínicos fueron tomados en pacientes que no contaban con manejo anticoagulante u otras medicaciones que pudieran alterar sus resultados.

RESULTADOS

La muestra estuvo integrada por 87 pacientes con las características reflejadas en la tabla 1. La media de edad fue 24,5 ± 7,6 años, en 9 casos (10,3 %) había antecedentes de tromboembolismo y en 23 (26,4 %)

Tabla 1. Condiciones epidemiológicas y basales de la muestra de pacientes.

Variables	Valores
Edad (años)	24,5 + 7,6
Semanas de gestación al ingreso	22,9 + 14,5
	n (%)
Antecedentes de tromboembolismo	9 (10,3)
Manejo farmacológico para eventos tromboembólicos previos	5 (5,7)
Muertes fetales previas en 2 o más ocasiones	23 (26,4)

había muertes fetales en dos o más ocasiones.

Con relación a las alteraciones trombóticas, hubo tromboembolismo venoso en 11 casos (12,6 %) y arterial, en 1 caso (1,4 %); la media de edad gestacional al momento del evento trombótico fue 27,6 ± 8,3 semanas.

En la tabla 2, se presentan las alteraciones en los niveles de anticuerpos del síndrome antifosfolipídico, proteína C, S de la coagulación, antitrombina III, mutaciones contra el factor V de Leiden, hiperhomocisteinemia, mutación de la protrombina y finalmente elevación de los factores VIII, IX y XI. No se presentó ningún caso de mutaciones en la MTHFR. La alteración más frecuente fue la presencia de anticuerpos antifosfatidilserina elevados, que se vio en 23 casos (26,4 %) y los anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados (20 casos/22,9 %).

Tabla 2. Frecuencia de las alteraciones de laboratorio detectadas

Variables	n (%)
Anticuerpos antifosfatidilserina elevados	23 (26,4)
Anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados	20 (22,9)
Anticoagulante lúpico positivo	16 (18,3)
Niveles de proteína C bajos	6 (6,9)
Niveles de proteína S bajos	3 (3,44)
Antitrombina III disminuida	4 (4,59)
Mutaciones del factor V de Leiden	2 (2,87)
Hiperhomocisteinemia	1 (1,13)
Mutación de la protrombina	7 (8,07)
Factor VIII elevado	13 (14,94)
Factor IX elevado	15 (17,2)
Factor XI elevado	12 (13,7)

Finalmente, en la tabla 3 se presentan las alteraciones reportadas en aquellas pacientes que presentaron tromboembolismo venoso y arterial.

Tabla 3. Alteraciones reportadas en pacientes con tromboembolismo venoso o arterial

Tipo de tromboembolia	Alteraciones encontradas
Venosa	
Paciente 1	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, anticoagulante lúpico positivo, niveles de proteína C y S bajos, factor VIII, IX, XI elevado.
Paciente 2	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, niveles de proteína C bajos, mutación de la protrombina, factor VIII, IX, XI elevado.
Paciente 3	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, mutación de la protrombina, mutaciones del factor V de Leiden, factor VIII, IX, XI elevado, niveles de proteína C bajos.
Paciente 4	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, mutación de la protrombina, hiperhomocisteinemia, factor VIII, IX, XI elevado.
Paciente 5	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, anticoagulante lúpico positivo, niveles de proteína C Y S bajos, factor VIII, IX, XI elevado
Paciente 6	Niveles de proteína C bajos, factor VIII, IX, XI elevado, antitrombina III baja.
Paciente 7	Niveles de proteína S bajos, factor VIII, IX, XI elevado, antitrombina III baja, mutación de la protrombina
Paciente 8	Niveles de proteína c bajos, factor VIII, IX, XI elevado.
Paciente 9	Factor VIII, IX, XI elevado, antitrombina III baja.
Paciente 10	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticoagulante lúpico, mutación de la protrombina, factor VIII, IX, XI elevado.
Paciente 11	anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, mutación de la protrombina, mutaciones del factor v de Leiden, factor VIII, IX, XI elevado
Arterial	
Paciente 1	Anticuerpos antifosfatidilserina elevados, anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína elevados, anticoagulante lúpico positivo, mutación de la protrombina, factor VIII, IX, XI elevado, antitrombina III baja

DISCUSIÓN

La trombofilia se conoce como un factor patógeno de complicaciones graves del embarazo. Se han estudiado modificaciones de los factores procoagulantes, genes mutantes con gran prevalencia capaces de aumentar el riesgo de desarrollar trombosis (23, 24): mutación homocigótica o heterocigótica en el gen de la MTHFR en las posiciones C677T y A1298C, la homocigótica o mutación heterocigótica del gen del factor V Leiden (FVL) en la posición G1691A, mutación homocigótica o heterocigótica del gen de la protrombina en la posición G20210A (factor II) o el polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) mutaciones 4G/4G (25).

En el estudio, se encontró que la edad media al ingreso era de 24,5 + 7,6 años, la edad promedio de gestación en semanas era de 22,9 + 14,5, de ellas 9 pacientes (10,3 %) tenían antecedente de tromboembolismo en al menos 1 ocasión, un numero nada despreciable de pacientes presentaron complicaciones tromboembólicas y, de ellas, 23 pacientes (26,4 %) habían tenido pérdidas fetales en dos o más ocasiones. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en estudios de otras latitudes (26).

La edad gestacional al momento del diagnóstico del evento tromboembólico fue de 27,6 + 8,3 semanas, de estas pacientes correspondían a tromboembolismo venoso 11 pacientes (12,6 %) y a tromboembolismo arterial 1 paciente (1,4 %), estos hallazgos concuerdan con otros estudios (27).

Las principales alteraciones hematológicas trombofílicas encontradas también se han visto en otros estudios (28).

Al revisar los principales factores o alteraciones trombofílicas asociadas a eventos tromboembólicos venosos y arteriales, se destaca que las pacientes cumplen con los criterios de síndrome antifosfolipídico de acuerdo a Saporro y Sidney en 8 de las 12, para una proporción del 66,6 %. Adicionalmente se encontró factor VIII, IX, XI, mutación de la protrombina, antitrombina III disminuida, mutaciones contra el factor V de Leiden entre otras y las de menor proporción fueron la hiperhomocisteinemia con 1 solo caso y ninguna mutación en la MTHFR, hallazgos similares a los reportados en otros estudios (29).

Un resultado favorable de un embarazo está relacionado con la formación normal de la placenta. Los resultados aquí encontrados señalan la alta tasa de prevalencia de alteraciones trombofilicas subdiagnosticadas en las gestantes, el antecedente funge como un factor determinante, sin embargo, no es rutinario realizar estudios de perfil trombofílico en mujeres asintomáticas. Aún queda por estudiar una equivalencia entre trombosis y complicaciones del embarazo en estudios posteriores en la región.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su agradecimiento a la Universidad de los Andes en Mérida, Venezuela, por el asesoramiento en la realización del presente estudio.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Samfireag M, Potre C, Potre O, Tudor R, Hoinoiu T, Anghel A. Approach to Thrombophilia in Pregnancy-A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2022;58(5):692. DOI: 10.3390/medicina58050692.
2. Alzahrani FM, Al-Mulhim A, Shaikh SS, Aldossary MA, Aldarmahi A, Alnaam Y, *et al*. The association of thrombophilia in women with severe obstetric complications. J Med Life. 2022;15(10):1299-1304. DOI: 10.25122/jml-2022-0182.

3. Deng YJ, Liu SJ, Zhao M, Zhao F, Guo J, Huang YX. Research trends and hotspots of recurrent pregnancy loss with thrombophilia: a bibliometric analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):944. DOI: 10.1186/s12884-022-05210-z.
4. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(4):618-629. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y.
5. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int J Mol Sci. 2015;16(12):28418-28. DOI: 10.3390/ijms161226104.
6. Andreeva T, Komsa-Penkova R, Langari A, Krumova S, Golemanov G, Georgieva GB, *et al*. Morphometric and Nanomechanical Features of Platelets from Women with Early Pregnancy Loss Provide New Evidence of the Impact of Inherited Thrombophilia. Int J Mol Sci. 2021;22(15):7778. DOI: 10.3390/ijms22157778.
7. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, *et al*. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26(3):356-367. DOI: 10.1093/humupd/dmz048.
8. Gaddh M, Cheng E, Elsebaie MAT, Bodó I. Clinical Utilization and Cost of Thrombophilia Testing in Patients with Venous Thromboembolism. TH Open. 2020;4(3):e153-e162. DOI: 10.1055/s-0040-1714334.
9. Nascimento CMDB, Machado AMN, Guerra JCC, Zlotnik E, Campêlo DHC, Kauffman P, *et al*. Consensus on the investigation of thrombophilia in women and clinical management. Einstein (Sao Paulo). 2019;17(3):eAE4510. DOI: 10.31744/einstein_journal/2019AE4510.
10. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ. 2017;359:j4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452.
11. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Blood. 2016;128(19):2343-2349. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703728.
12. Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, Csorba R, von Tempelhoff GF, Galazios G. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016;17(1):45-50. DOI: 10.5152/jtgga.2016.15212.
13. Gm Š, N J, B R, A D, M V. Association Between Inherited Thrombophilia in Pregnancy and Micronucleus Frequency in Peripheral Blood Lymphocytes. Balkan J Med Genet. 2017 Dec 29;20(2):11-18. DOI: 10.1515/bjmg-2017-0024.
14. Bohiltea RE, Cirstoiu MM, Turcan N, Stoian AP, Zugravu CA, Munteanu O, *et al*. Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Exp Ther Med. 2021;21(3):261. DOI: 10.3892/etm.2021.9691.
15. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yıldırım E, Imirzalioğlu N, Kubar A, *et al*. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. Med Sci Monit. 2018;24:4288-4294. DOI: 10.12659/MSM.908832.
16. Iordache O, Anastasiu-Popov DM, Anastasiu DM, Craina M, Dahma G, Sacarin G, *et al*. A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(24):16500. DOI: 10.3390/ijerph192416500.
17. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, *et al*. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia--study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16:208. DOI: 10.1186/s13063-015-0719-9.
18. Coriu L, Ungureanu R, Talmaci R, Uscatescu V, Cirstoiu M, Coriu D, *et al*. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. J Med Life [Internet]. 2014 [consultado octubre de 2023];7(4):567-71. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316141/
19. Legnani C, Palareti G, Antonucci E, Poli D, Cosmi B, Falanga A, *et al*.; START 2-Register Investigators (Appendix 1). Thrombophilia testing in the real-world clinical setting of thrombosis centres taking part in the Italian Start 2-Register. Blood Transfus. 2021;19(3):244-252. DOI: 10.2450/2021.0262-20.
20. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. Postgrad Med J. 2006 Nov;82(973):699-704. DOI: 10.1136/pgmj.2006.048090.
21. Turesheva A, Aimagambetova G, Ukybassova T, Marat A, Kanabekova P, Kaldygulova L, *et al*. Recurrent Pregnancy Loss Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. Fresh Look into a Full Box. J Clin Med. 2023;12(12):4074. DOI: 10.3390/jcm12124074.
22. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz D. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. J Clin Med. 2023;12(14):4768. DOI: 10.3390/jcm12144768.
23. Singh C, Jain A, Tandon R, Malhotra P. Management of thromboembolic disorders during pregnancy in resource-constrained settings: An Indian perspective. Indian J Med Res. 2023;157(6):533-542. DOI: 10.4103/ijmr.ijmr_1858_21.
24. Grouzi E, Pouliakis A, Aktypi A, Christoforidou A, Kotsi P, Anagnostou G, *et al*. Pregnancy and thrombosis

risk for women without a history of thrombotic events: a retrospective study of the real risks. Thromb J. 2022;20(1):60. DOI: 10.1186/s12959-022-00419-6.

25. Freedman AA, Hogue CJ, Dudley DJ, Silver RM, Stoll BJ, Pinar H, *et al*. Associations between Maternal and Fetal Inherited Thrombophilias, Placental Characteristics Associated with Vascular Malperfusion, and Fetal Growth. TH Open. 2017;1(1):e43-e55. DOI: 10.1055/s-0037-1603925.
26. Sucker C. Prophylaxis and Therapy of Venous Thrombotic Events (VTE) in Pregnancy and the Postpartum Period. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(1):48-59. DOI: 10.1055/a-1030-4546.
27. Skeith L. Preventing venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: crossing the threshold. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):160-167. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.160.
28. Roeder HJ, Lopez JR, Miller EC. Ischemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy. Handb Clin Neurol. 2020;172:3-31. DOI: 10.1016/B978-0-444-64240-0.00001-5.
29. Iordache O, Anastasiu DM, Kakarla M, Ali A, Bratosin F, Neamtu R, *et al*. Influence of Antiphospholipid Antibody-Associated Thrombophilia on the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review. J Clin Med. 2023;12(16):5316. DOI: 10.3390/jcm12165316.

Recibido 19 de noviembre de 2023
Aprobado 10 de enero de 2024