

Pérdida Gestacional Recurrente: Impacto de las Trombofilias en el Pronóstico

*Dra. Carla Elizabeth Lozada Sánchez**

RESUMEN

Objetivo: Generar premisas para la conceptualización del impacto de las trombofilias en el pronóstico materno-fetal de la pérdida gestacional recurrente (PGR). **Métodos:** Estudio descriptivo, ambispectivo, en 218 gestantes con PGR atendidas en la consulta de Medicina Interna del Embarazo en el Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo, entre enero de 2019 y diciembre de 2023. Las variables fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas, y la asociación entre variables cualitativas se evaluó mediante chi cuadrado ($P < 0,05$). **Resultados:** resaltó el grupo etario entre 30 y 39 años, con antecedentes de abortos, sin diagnóstico conocido de trombofilias, predominando aquellas con 1-2 abortos en portadoras de trombofilia doble hereditaria (polimorfismo MTHFR C677T + factor II), trombofilia hereditaria (polimorfismo MTHFR C677T) y trombofilia combinada (SAF + polimorfismo MTHFR C677T). Las complicaciones médicas representaron el 71,56%, destacándose la hipertensión arterial en todos los grupos de trombofilias. La complicación posterior a la resolución del embarazo más frecuente fue el Síndrome HELLP (15,14%). Como resultados perinatales se evidenció la cesárea (99,08%) como vía predominante de resolución del embarazo, 98% de recién nacidos vivos, de sexo masculino (56,88%) y con madurez perinatal (67,43%). **Conclusiones:** Se configuraron una serie de constructos teóricos interrelacionados para explicar y predecir, los tipos de trombofilias involucradas en un grupo de pacientes venezolanas con PGR, el tratamiento aplicado a estas y sus implicaciones médicas además de las obstétricas.

Palabras clave: Pérdida gestacional recurrente, Trombofilia, Implicaciones médico-obstétricas

* Médico Internista. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto 16
Venezuela. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-7364>

ABSTRACT

Objective: To generate premises for the conceptualization of the impact of thrombophilias on maternal-fetal prognosis in pregnancies with recurrent pregnancy loss (RPL) based on the evaluation of a cohort of recurrent pregnancy loss. **Methods:** Cohort descriptive, ambispective study in 218 pregnant women with RPL seen in the Internal Medicine Pregnancy Consult at Surgical Specialties Institute Los Mangos, Valencia, Carabobo state, between January of 2019 and December of 2023. The variables were expressed in absolute and relative frequencies, and the association between qualitative variables was evaluated using chi square ($P < 0.05$). **Results:** In the studied patients, the age group between 30 and 39 years stood out, with a history of abortions, without a known diagnosis of thrombophilias, predominating those with 1-2 abortions in carriers of double hereditary thrombophilia (MTHFR C677T polymorphism + factor II), hereditary thrombophilia (MTHFR C677T polymorphism) and combined thrombophilia (APS + MTHFR C677T polymorphism). Medical complications represented 71.56%, with arterial hypertension standing out in all thrombophilia groups. The most frequent complication after pregnancy resolution was HELLP Syndrome (15.14%). As perinatal results, cesarean section (99.08%) was evidenced as the predominant way of pregnancy resolution, 98% of live births, male (56.88%) and with perinatal maturity (67.43%). **Conclusions:** A series of interrelated theoretical constructs were configured to explain and predict the types of thrombophilias involved in a group of Venezuelan patients with RPL, the treatment applied to these and their medical and obstetric implications.

Keywords: Recurrent pregnancy loss, Thrombophilia, Medical-obstetric implications.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la pérdida gestacional recurrente (PGR) sigue generando controversias en la medicina reproductiva debido a que en la mayoría de los casos no es posible determinar la causa, a pesar de que hasta la fecha se han realizado esfuerzos importantes para llegar al establecimiento de un consenso sobre su diagnóstico y tratamiento. Paralelo a esto, la presencia de trombofilias hereditarias o adquiridas, pueden incidir de forma notable en los cambios del sistema hemostático materno, lo que predispone a la madre a un riesgo incrementado de eventos trombóticos, aumentando exponencialmente el riesgo a abortos a repetición.

Planteamiento del Problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la pérdida gestacional recurrente (PGR) como la presencia de tres o más abortos consecutivos (AC) antes de las 20 semanas de gestación cada una con un feto menor de 500 g de peso (1,2). Otros autores han propuesto excluir el vocablo “consecutivos” de la definición anterior. Por su parte, el Royal College de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE por sus siglas en inglés) se refieren a esta entidad como la existencia de tres o más AC antes de las 24 semanas de gestación (3). Por otro lado, su contraparte representada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), además de la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM) la describen como la presencia de dos o más embarazos fallidos consecutivos confirmados por ultrasonido o examen histopatológico (4).

Ante esta realidad, se puede decir que la reproducción humana es extremadamente ineficiente comparada con otras especies, pues un cierto porcentaje de las pérdidas ocurren antes de completar el primer trimestre (5,6). Se ha sugerido que de 33 a 50% de los cigotos no madurarán a blastocistos, y de aquellos que sí logran llegar a esta fase del desarrollo embrionario al menos 40% no se implantarán, y el resto se perderá durante el primer mes posterior al último período menstrual (7).

Estas pérdidas embrionarias usualmente no son reconocidas como embarazos y de aquellos embarazos clínicamente reconocidos aproximadamente 10-15% terminan en abortos, ocurriendo la mayoría antes de las ocho semanas de gestación (5). Solamente un 3 % de los embarazos viables se pierden después de las ocho semanas, con tasas de abortos que decrecen abruptamente después del primer trimestre y en mujeres con historia de aborto recurrente, el porcentaje de pérdidas gestacionales aún después de documentarse latidos fetales aumenta de un 3-6% a un 17-22% (8).

Las PGR pueden suceder por diferentes causas, parece ser cada vez más evidente una relación entre éstas y las trombofilias (TRF). Sin embargo, en el 50 % de los casos la causa aún sigue siendo desconocida (9). Por lo que el conocimiento exhaustivo de esa relación podría considerarse un avance sin precedentes además de representar una buena noticia para aquellas mujeres que están buscando un embarazo y se enfrentan a estas pérdidas repetidas, ya que pueden acudir a un especialista que explique tal situación.

Si la mujer nunca ha tenido un recién nacido viable anteriormente, la pérdida se conoce como primaria mientras que, si ha experimentado previamente el nacimiento de un recién nacido vivo, esta pérdida gestacional se denomina secundaria. Tomando la definición clásica y de la corriente europea, las PGR poseen una incidencia aproximada de un 1-3 % en las parejas en edad reproductiva que

desean concebir, cifra que se ve incrementada si se utiliza la definición otorgada por la escuela americana llegando a afectar hasta a un 5 % de mujeres que intentan un embarazo exitoso (1).

Estas PGR representan una situación muy compleja, ya que su causa en parte es de origen desconocido (50 %)(9). Siendo ésta la principal preocupación de la pareja con PGR además del riesgo de recurrencia. Las etiologías para PGR incluyen anomalías genéticas, enfermedades endocrinas, anomalías uterinas, SAF, trombofilias hereditarias (TRFH) o adquiridas (TRFA), infecciones, anomalías inmunológicas y factores ambientales. También aumenta el número de abortos espontáneos previos, la edad materna, el estilo de vida y los factores familiares (10).

En otro orden de ideas, la gestación es considerada un estado protrombótico, debido al aumento fisiológico de algunos factores sanguíneos: un incremento de los factores de coagulación FI, FVII, FVIII, FIX y FX, mientras que disminuyen la concentración de las proteínas S (PS) y C (PC), produciéndose otras reacciones en cadena que finalmente generan trombina (11-13). Las TRF se dividen en TRFH y TRFA. Entre las reconocidas como TRFH se encuentran: Factor V de Leiden (FVL), Factor II protrombina G20210A (FII), deficiencia de proteína C (DPC), deficiencia de proteína S (DPS), deficiencia de antitrombina III (AT-III), disfibrinogenemias hereditarias (DH) y deficiencia hereditaria de factor XII (DHF XII) (11-13).

La principal TRFA es el síndrome antifosfolípido (SAF), anteriormente conocido como Síndrome de Hughes, además se consideran como TRFA el cáncer, los síndromes mieloproliferativos, la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome nefrótico. Finalmente es muy importante nombrar la aún poco definida y muy controvertida hiperhomocisteinemia y su relación con polimorfismos de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), además de aumento de los niveles de factores de la coagulación, ambas situaciones consideradas en la actualidad como TRF por mecanismo mixto, es decir, hereditario y adquirido en conjunto. Debe señalarse, que ser portador de una TRFH, no excluye de desarrollar una TRFA, en particular el SAF (11-13).

El riesgo de futuras pérdidas de embarazos puede predecirse a partir de los antecedentes obstétricos de cada paciente. Se ha informado que, con cada aborto espontáneo (AE), el riesgo de sufrir la pérdida de embarazos siguientes aumenta. Estos ocurren generalmente en la misma edad de gestación en cada embarazo. En estudios epidemiológicos consideran tres o más pérdidas de embarazos para PGR, pero se debe considerar la evaluación clínica después de dos pérdidas de embarazos tempranos (13).

Los cambios sociales y de estilo de vida conducen a una tendencia al retraso en el nacimiento de los hijos. En la literatura se ha mostrado que el aumento de la edad materna está asociado con la incidencia de AE (11-14). Las tasas de AE

en mujeres con PGR fueron casi idénticas en mujeres de 31 a 35 años y de 36 a 39 años (38 a 40 %), pero aumenta al 70 % en mujeres de edad de 40 años o más (14). Esto muestra que el impacto de la edad después de los 40 años es el más fuerte factor pronóstico en PGR. La edad de las mujeres con PGR tiene un papel en los hallazgos de estudios de biomarcadores inmunológicos, endocrinológicos y no genéticos. Al progresar la edad, la reserva ovárica y la secreción de hormonas esteroides ováricas se reducen. Parámetros inmunológicos como la producción de autoanticuerpos y las citocinas T ayudadoras-2, se ven afectadas directamente por el aumento de la edad materna y la disminución de la secreción de esteroides ováricos (11, 13).

Asimismo, se ha observado en diferentes estudios epidemiológicos que las PGR están asociada con obesidad, el consumo elevado de cafeína o alcohol diariamente, uso de antiinflamatorios no esteroideos, drogas y ejercicio físico excesivo de alto impacto. La tasa de pérdida de embarazo también se ve afectada por la clase social y la ocupación. Estas mujeres están en alto riesgo de estrés físico o psíquico (11-13). También se ve que las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) exhiben un aumento de la tasa de abortos espontáneos y PGR, de igual forma, los estudios también mostraron que la tasa de abortos espontáneos en el SOP no depende de la patología del ovario poliquístico si se ajusta la obesidad. Los antecedentes previos de infertilidad también tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo (11-14).

También se ha sugerido que las PGR aumentan en familiares de primer grado, y también se sugiere que la mayoría de los casos de PGR probablemente sean causadas por varios factores genéticos polimórficos, cada uno de los cuales contribuye sólo modestamente al riesgo total de PGR, es decir, herencia multifactorial (11-14).

Sin embargo, además de los factores genéticos e inmunológicos, que son los motivos más reconocidos en estos casos, las mujeres con alteraciones trombofílicas suelen tener un complejo historial reproductivo, tales como: dificultad para embarazarse, múltiples embarazos bioquímicos o los mismos abortos recurrentes; por lo que, lograr un embarazo a término puede llegar a ser todo un desafío para los médicos especialistas, razón por la cual, lo idóneo es que el profesional de la ginecología y obstetricia forme equipo con el hematólogo y el internista con formación en patología médica del embarazo, para intentar controlar las alteraciones en la coagulación sanguínea y así lograr que el feto consiga desarrollarse y llegar al momento adecuado de resolución de la gestación y conseguir que el embarazo llegue a término, todo dependerá de cada caso en particular, pero con el tratamiento adecuado, el porcentaje de resultados satisfactorios aumenta (11-14).

Para diagnosticar una TRF, no basta con una analítica convencional sanguínea, se requiere de pruebas específicas para las mismas donde se analizan los factores y polimorfismos genéticos que pueden alterar la capacidad de coagulación. Estos análisis tienen un costo elevado, pero además de proporcionar información sobre

los fenómenos de coagulación alterados, también pueden aportar información sobre los genes implicados en el sistema y circulación sanguíneo, siendo más sencilla la detección de cualquier anomalía (10). Estos tipos de estudios se recomiendan especialmente cuando hay PGR o cuando se ha tenido dificultad para conseguir el embarazo cualquiera sea la causa.

La TRF desempeña un papel crucial en las complicaciones tromboembólicas durante el embarazo. Se estima que alrededor del 50% de los casos están relacionados con condiciones patológicas, de este porcentaje, la mortalidad en el puerperio o durante el embarazo representa un 1,7% , especialmente en países como México (15). En este sentido, Khan y col. (16), para inicios del siglo XX, registraron una amplia variación regional en las causas de muerte materna. La hemorragia fue la principal causa de muerte en África (estimación puntual 33,9%, rango 13,3-43,6; ocho conjuntos de datos, 4508 muertes) y en Asia (30,8%, 5,9-48,5; 16089). En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos fueron responsables de la mayoría de las muertes (25,7%, 7,9-52,4; 11.777). Las muertes por aborto fueron las más altas en América Latina y el Caribe (12%), que pueden llegar a representar hasta el 30% de todas las muertes en algunos países de esta región (16).

Anualmente, los casos de muertes por trombosis en Europa son de aproximadamente 544.000, donde la incidencia en España de patologías tromboembólica venosa es de 154 / 100.000 casos por habitantes, con un 9% de casos mortales en la población española. Según el Instituto Nacional de Estadística español, así como el Ministerio de Sanidad español, en el lapso comprendido entre el 2007 y el año 2016, la tasa de mortalidad fue de 15,5 mujeres en estado de gestación en el año, con un índice de 3 casos mortales por 100.000 nacimientos (17). Las complicaciones a nivel obstétrico son las causales de más de 500.000 muertes de mujeres en todo el mundo, donde la mayoría de decesos se encuentran asociados al estado de embarazo con la presencia de complicaciones como: hipertensión arterial en un 16,1%, tromboembolismos en un 14,9% y un 13,4% de hemorragias obstétricas (16).

Las condiciones obstétricas adversas asociadas con las trombofilias son: PGR, muerte fetal temprana o tardía, preeclampsia-eclampsia (PE/E), crecimiento fetal restringido (CFR), desprendimiento prematuro de placenta (DPP) entre otros (18,19). De igual forma, algunos estudios han encontrado una asociación significativa entre TRF y tromboembolismo venoso, incluso de 34 veces más (20), sobre todo cuando coexiste la mutación del FVL en su variante homocigótica (21). Se ha reportado que existe un riesgo de 2-4 veces mayor de muerte fetal (22) y de hasta 8-10 veces mayor para PGR (23).

En cuanto a la prevalencia de la trombofilia hereditaria en mujeres con PGR en comparación con mujeres fértiles los resultados han sido inconsistentes. En un estudio de casos y controles realizado por Carp y col. (24), las incidencias

de mutaciones FVL, FII y la enzima MTHFR C677T no fueron diferentes entre 108 mujeres con antecedentes de más de tres abortos espontáneos y 82 controles sanos. Sin embargo, Coulam y col. (25), observaron que mujeres con más de tres mutaciones entre 10 genes de trombofilia fue mayor en PGR que en controles fértiles (68 % frente a 21%, respectivamente). Según los informes seriados de TRFH investigadas en coreanas con PGR inexplicables, los polimorfismos de MTHFR C677T y MTHFR A1298C, no fueron diferentes entre éstas y controles fértiles (26, 27). Adicionalmente vale la pena mencionar que Wu y col. (28), en su revisión sistemática encontraron que los cocientes de probabilidades de las mutaciones de los genes FVL, FII, MTHFR y la DPS fueron $1,40 \pm 3,55$ para la pérdida temprana del embarazo, $1,91 \pm 2,70$ para la pérdida recurrente del primer trimestre, $4,12 \pm 8,60$ para pérdida en el segundo trimestre y $1,31 \pm 20,09$ para pérdida tardía del embarazo.

De esta forma, por todo lo anteriormente expuesto y con el fin de aportar información que permita caracterizar y dar a conocer el comportamiento de estas sinergias en un grupo de mujeres venezolanas se formuló la siguiente interrogante de investigación: ¿Cuáles serán las premisas que permitan conceptualizar el comportamiento de las trombofilias y su relación con las pérdidas gestacionales recurrentes PGR, además de sus consecuencias desde una visión médica y obstétrica?

Objetivo General

Generar premisas para la conceptualización del impacto de las TRF en el pronóstico materno-fetal en una cohorte de pacientes con PGR.

Objetivos Específicos

1. Determinar las características epidemiológicas y obstétricas de las pacientes con TRF.
2. Describir las alteraciones en los parámetros de las pruebas diagnósticas de TRFA y TRFH.
3. Identificar las complicaciones médicas y obstétricas presentes en las gestantes asociadas con la presencia de TRF.
4. Caracterizar el resultado perinatal de las gestantes con TRF.
5. Relacionar el tipo de TRF con la ocurrencia de PGR.

Justificación de la Investigación

La TRF es una condición que se caracteriza por la tendencia exagerada a desencadenar eventos trombóticos por una alteración en los mecanismos de la coagulación y/o inmunológicos. La enfermedad puede ser hereditaria o adquirida y cuando se agrega a los cambios fisiológicos de hipercoagulabilidad durante el embarazo se incrementan el riesgo de pérdida gestacional temprana o tardía, así como de morbilidad materna y perinatal. Si se recibe el tratamiento adecuado y oportuno el riesgo disminuye (11-13). Esta alteración se detecta seis veces más en embarazadas que en la población general (14).

Es relevante profundizar en la investigación de las PGR, su vínculo con las trombofilias y las implicancias médico-obstétricas. Esto permitió caracterizarlas y comprender su comportamiento actual en la muestra de estudio. La investigación sobre este evento, es de gran importancia y justificación por varias razones, pues proporciona una valiosa oportunidad para que los estudiantes de postgrado adquieran experiencia práctica en la realización de investigaciones clínicas específicamente para los programas de especialización en medicina interna, obstetricia y ginecología y perinatología/medicina materno fetal.

Además, los hallazgos de esta investigación podrían contribuir a la literatura científica en el campo de la medicina, mejorando así el prestigio y pertinencia académica de los programas de formación en estas especialidades. Asimismo, los hallazgos servirán de marco referencial para estudios que a futuro se realicen con el fin de conocer y disminuir las complicaciones durante el embarazo, optimizar el manejo clínico y farmacológico y construir nuevos protocolos de trabajo. En la literatura especializada se encuentran publicaciones internacionales al respecto, pero muy pocos estudios nacionales que describan a las TRF y su impacto en el binomio madre-feto.

Una de las principales razones para el abordaje del presente estudio, es la generación de un conocimiento suficiente en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las PGR, ya que el hecho de investigar estas condiciones permite identificar las causas subyacentes, garantizando un diagnóstico preciso y a implementar estrategias de manejo adecuadas. Por lo que comprender los factores de riesgo y las asociaciones entre PGR y TRF permite tomar medidas preventivas. De igual forma, se contribuye a proporcionar información y opciones de tratamiento, para consecuentemente se brinden apoyo emocional a las parejas que han experimentado pérdidas gestacionales recurrentes.

Desde el punto de vista metodológico no solo contribuye al conocimiento científico, sino que también tiene implicaciones prácticas para el manejo clínico y la atención integral de estos pacientes representado un gran potencial para mejorar la atención al paciente, la educación médica, la eficiencia del hospital y la ciencia médica. Por lo antes señalado, esta investigación justifica su desarrollo en el aporte

que desde el punto de vista clínico epidemiológico representa como primer paso para mostrar datos estadísticos actualizados para una construcción teórica que permita conceptualizar las implicaciones médico - obstétricas de la presencia de TRF en gestantes con PGR.

Antecedentes

Como pioneros en el estudio del fenómeno de las TRF y las características de estas pacientes, se menciona el estudio llevado a cabo por Castillo, Girón y Cabrera (29) en el 2014, quienes realizaron el trabajo titulado: *Patrón clínico en gestantes con Síndrome Anti- Fosfolípido (SAF)* cuyo objetivo fue: describir las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de gestantes portadoras del SAF que fueron tratadas en la consulta de Medicina Interna durante el período 2001-2012. Se trató de un estudio de campo, descriptivo, longitudinal. La población que se estudió fue de 157 pacientes portadoras del SAF, sin tomar en cuenta el criterio del intervalo de al menos 12 semanas para el diagnóstico definitivo. Entre sus resultados destacan que se identificaron como SAF Primario 143 pacientes, mientras que como secundario 14 pacientes. 86 pacientes tuvieron únicamente títulos positivos de Anticuerpos Anti-Cardiolipina (ACA), seguido de 62 pacientes con doble positividad de títulos positivos para ACA más positividad de Anti Beta-2-Glicoproteína-1 (Anti β 2 GPI), 4 pacientes con triple positividad de Anti β 2 GPI y también Anticoagulante Lúpico (ACL) positivos, mientras que 3 pacientes tuvieron solo ACL positivo y 2 pacientes solo Anti β 2 GPI positivo. El tratamiento utilizando, la heparina de bajo peso molecular (HBPM), enoxaparina más ácido acetilsalicílico (AAS) y prednisona a bajas dosis fue el más frecuentemente utilizado en 99 pacientes. Entre sus conclusiones destacan que además de un tratamiento adecuado, el control prenatal y la vigilancia materno-fetal estrecha fue la clave para obtener un resultado favorable en cuanto al bienestar y salud materno-fetal(29).

En 2014, en España, Tirado (30) presentó su tesis doctoral: *Análisis de la trombofilia hereditaria: contribución de factores genéticos en la predisposición al tromboembolismo venoso en la población española*. La PGR es un factor de riesgo tromboembólico independiente de la mutación FVL. La delección en el dominio B del FV (3997-4104EX13del del F5) no parece alterar las propiedades funcionales del FV.

2 - La variante alélica PT20210A en el gen de la protrombina (PT), es un polimorfismo funcional que influye en los niveles de la PT y en la susceptibilidad al TV.

3 - El riesgo de Tromboembolismo Venoso (TV), en familias con trombofilia asociadas con algún defecto conocido, muestra una disminución en el siguiente orden: AT> PS> PC> FVL> PT20210A.

4 - La asociación de la mutación FVL a las deficiencias AT, PC y PS incrementa el riesgo a la TV.

5 - La asociación de PT20210A a la deficiencia de AT, PS y a la mutación FVL incrementa el riesgo de TV. En el caso de la asociación de la

PT20210A a la deficiencia de PC no incrementa el riesgo de TV.

6 - La homocigosis (T/T) para el polimorfismo C46T del gen F12 es un nuevo factor de riesgo TV en población española (30).

Por su parte, Reyes y col. (31), en el año 2016, publicaron el trabajo titulado: *Síndrome de Anticuerpos Anti- Fosfolípido (SAF) en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. Se trazó como objetivo: describir los principales aspectos epidemiológicos-clínicos del SAF durante el embarazo y los resultados perinatales.* Fue un estudio descriptivo y analítico de una serie de pacientes con SAF y embarazo en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y el Centro Nacional de Reumatología, en La Habana, Cuba. La serie estudiada se constituyó con 188 pacientes. Se revisaron los expedientes clínicos de las gestantes internadas y de consultas externas de ambas instituciones, diagnosticadas como patología primaria o secundaria y se conformó una base de datos con variables epidemiológicas como: características del embarazo y desenlace materno fetal (31).

Entre los hallazgos de la investigación Reyes y col. (31), reportan que, del total de pacientes estudiadas de la serie, 32 presentaron trombosis con morbilidad obstétrica. Se diagnosticó SAF primario en seis pacientes (18,75 %) y secundario en 26 (81,25%). La edad promedio fue de 27 años. Entre estas pacientes hubo 81 embarazos; con una razón de 2,53 embarazos/paciente; 76% nacieron vivos, 18 % tuvo un aborto espontáneo y hubo 5% de muertes fetales. De ellas, 16% tuvo parto pretérmino y 10% desarrolló preeclampsia. No hubo muertes maternas. Concluyen los autores que el embarazo en pacientes con SAF es de elevado riesgo, y se constató una elevada morbimortalidad materno fetal (31).

Por su parte, Gutiérrez y Font (11), en el año 2017, realizaron el trabajo titulado: *Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. Se trató de un estudio observacional de serie de casos de pacientes atendidas en el Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, entre los años 2010 a 2016.* Se incluyeron todas las embarazadas con diagnóstico de trombofilia establecido con base en el perfil de trombofilias. Se reportó una incidencia de 1,06% (81 casos). La trombofilia más frecuente fue el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (39,5%), seguida de la deficiencia de proteína S (35,8%). Los antecedentes de riesgo más frecuentes fueron: pérdida gestacional recurrente (63%), preeclampsia (23%) y muerte fetal (17%). Los resultados perinatales y maternos postratamiento: 97,6% de neonatos sanos, 2,4% abortos y 4,9% preeclampsia. Entre sus conclusiones destacan que el nacimiento de un recién nacido es factible siempre y cuando la madre y su hijo reciban vigilancia estricta y el tratamiento oportuno (11).

Asimismo, en el 2018, Ceñal (32), publicó el estudio: *Síndrome Anti-Fosfolípido en el embarazo, donde se realizó una revisión sistemática de sociedades científicas dedicadas a la salud obstétrica, así como de estudios científicos.* La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) es variable en las distintas poblaciones, habiéndose descrito

una prevalencia del 10% en donantes de sangre sanos, de un 30-50% en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de un 10-26% en pacientes con un primer episodio de *Ictus Isquémico*, de un 4-21% en primeras trombosis y de un 10-40% en mujeres con abortos recurrentes. La forma de presentación está dada por criterios clínicos mayores y menores, donde el sustrato son los sucesos trombóticos y una mala historia obstétrica. Estos fenómenos son la base para indicar su estudio. El diagnóstico se confirma con exámenes de laboratorio y con medición de anticuerpos. El tratamiento durante el embarazo y los resultados perinatales mejoran con el uso de HBPM, AAS y calcio diario, durante todo el embarazo y puerperio. El control debe ser frecuente por un equipo médico multidisciplinario, con apoyo de laboratorio y de evaluación ecográfica-Doppler seriados (32).

A su vez, Alijotas-Reig J y col. (33), en el mismo 2018 realizaron el estudio titulado: *Estudio comparativo entre Síndrome Anti-Fosfolípido obstétrico y morbilidad obstétrica relacionada con anticuerpos Anti-Fosfolípido*. El valor principal del estudio es que muestran la tasa de nacidos vivos entre embarazadas con complicaciones obstétricas relacionadas con la ausencia de criterios de laboratorio de Sidney (OMAPS) y otras que los cumplen (OAPS). Se realizó un estudio multicéntrico de temporalidad mixta: prospectivo y retrospectivo. Se encontraron diferencias significativas entre las categorías de AAF entre grupos. Las tasas de tratamiento fueron más altas en OAPS. Tanto los grupos OAPS como OMAPS tuvieron resultados maternos y fetales igualmente buenos cuando recibieron tratamiento. La propuesta de modificar los criterios de clasificación de OAPS, principalmente requisitos de laboratorio, se ve reforzada por estos resultados (33).

Para el año 2019, Quintana (34), desarrolló el estudio titulado: *Epidemiología de los pacientes con Síndrome Anti-Fosfolípido valorados en la consulta externa de Reumatología Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019*. Las manifestaciones no trombóticas más frecuentes fueron VDRL falso positivo, plaquetopenia y tiempo de tromboplastina parcial (PTT) prolongado. Las principales diferencias con la población europea consistieron en una mayor frecuencia de manifestaciones obstétricas tardías vs tempranas en esa latitud, y mayor prevalencia de signos clínicos no trombóticos no obstétricos. El perfil local de los pacientes corresponde a femeninas con SAF primario empezando la tercera década de la vida con ACL positivo, PTT prolongado, VDRL falso positivo y trombocitopenia; asimismo con presencia de eventos trombóticos tipo venosos, sobre todo en miembros inferiores y con morbilidad obstétrica tardía principalmente a expensas de pérdidas gestacionales por encima de las 10 semanas. Los hallazgos son muy similares a los de la población europea con excepción del perfil obstétrico y el no trombótico (34).

En el año 2020, Llaguno y col. (35), publicaron el estudio titulado: *Manejo del Síndrome Anti-Fosfolípido Primario en el embarazo*. Se trató de una revisión bibliográfica, utilizándose el descriptor SAF en inglés y español. Se describió el SAF primario,

secundario y catastrófico. Dentro del primario se enfatizó en el tratamiento del obstétrico, con el propósito de prevenir las complicaciones tromboticas y obstétricas de la enfermedad y el empleo principalmente de la anticoagulación oral. Entre las conclusiones más relevantes destacan que el principal objetivo del manejo de SAF es la prevención de la trombosis y las complicaciones obstétricas. El tratamiento del SAF trombótico es la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, con el uso de AAS y HBPM, aunque existen controversias al respecto (35).

La TRFH es un factor de riesgo para TV tanto en mujeres como en hombres, pero el papel de cada TRFH en mujeres con PGR no ha sido bien aclarado. En este sentido, García y col. (36), en el 2020, estudiaron la *Prevalencia de mutaciones metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), protrombina (II G20210G/G20210A) y factor V Leyden en pacientes sometidos a estudio por perfil trombofilico en el Hospital San Vicente de Paúl, Costa Rica, 2017-2018*. Se observó que la frecuencia de la solicitud de estudio por trombofilia era mayor para el sexo femenino, con un 83,7% del total de análisis, mientras que, para el sexo masculino fue de un 16,3%. La mutación más prevalente fue la MTHFR, seguida del FVL, además, ambas se presentaron superiormente en las mujeres. Concluyeron que se ha demostrado en varios estudios la asociación de las alteraciones genéticas estudiadas con los eventos tromboticos, por lo tanto, conocer su prevalencia en determinada población es de gran importancia para ayudar al clínico a llegar a un diagnóstico adecuado (36).

Más recientemente, en el año 2024, Branch y Lim (37), publicaron el estudio: *Cómo diagnóstico y trato el síndrome antifosfolípido en el embarazo*. Quienes enfatizan que su comprensión en la evolución del SAF ha dado lugar a criterios de clasificación más específicos. Las pacientes que cumplen estos criterios deben recibir tratamiento durante el embarazo según las directrices actuales. Sin embargo, a pesar del tratamiento, las pacientes con anticoagulante lúpico positivo tienen al menos un 30 % de probabilidad de presentar resultados adversos en el embarazo. Las pacientes con aborto espontáneo temprano recurrente o muerte fetal en ausencia de preeclampsia o insuficiencia placentaria podrían no cumplir los criterios de clasificación actuales para el SAF. Las pacientes con títulos bajos de ACA o Anti β 2 GPI o anticuerpos de isotipo de inmunoglobulina M no cumplirán los criterios de clasificación actuales. En estos casos, los médicos deben implementar planes de manejo que equilibren los posibles riesgos y beneficios, algunos de los cuales implican preocupaciones emocionales sobre el futuro reproductivo de la paciente. Finalmente, el SAF puede presentarse durante el embarazo o el posparto como una microangiopatía trombotica, una afección potencialmente mortal que inicialmente puede simular una preeclampsia con características graves, pero que requiere un enfoque terapéutico muy diferente (37).

En Venezuela, el mismo 2024, Villamizar y Dulcey (38), publicaron el estudio titulado: *Condiciones trombofílicas y su riesgo en una cohorte latinoamericana de gestantes*,

estudio observacional descriptivo. Reportaron que la edad media fue de 24,5 + 7,6 años, solo un 10,3 % tenían antecedente de tromboembolismo, un 26,4% habían tenido al menos una pérdida fetal. Se encontraron anticuerpos antifosfatidilserina elevados en un 26,4%, Anti β 2 GPI elevado en un 22,9%, ACL positivo en un 18,3 %, factor VIII elevado en un 14,94%, factor IX elevado en un 17,2%, el factor XI elevado en un 13,7%, la mutación de la protrombina en 8,07% y las otras en menor proporción. Concluyeron que encontraron una 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 (38).

Más recientemente, en enero del 2025, Patriarcheas y col. (39) Publicaron el estudio titulado: *Síndrome antifosfolípido: una revisión clínica completa. La patogénesis del SAF implica interacciones complejas entre los aPL, las proteínas de unión a fosfolípidos y la cascada de la coagulación*. Además de las características cardinales de la trombosis y la morbilidad obstétrica relacionada con el SAF, asociado a su vez con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, cuyo diagnóstico sigue siendo un desafío debido a la superposición de síntomas con otras afecciones, y los médicos deben mantener un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico. Enfatizan que los criterios ACR/EULAR 2023 publicados recientemente, aunque no son definitivos para la toma de decisiones clínicas, ofrecen a los médicos una herramienta valiosa para ayudar a determinar si se justifica una mayor investigación para el SAF (39).

Asimismo, Patriarcheas y col. (39), exponen que se anticipa un refinamiento continuo de estos criterios a través de comentarios y actualizaciones constantes. Las estrategias de tratamiento se centran en la anticoagulación, pero son necesarios enfoques individualizados. Los autores concluyen que el diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario del SAF son fundamentales para reducir la morbilidad y mejorar los resultados. Además, se recomienda la familiarización con los criterios ACR/EULAR 2023, reconociendo que los comentarios y las actualizaciones constantes contribuirán a su refinamiento y mejora continuos. Si bien los AVK siguen siendo el pilar del tratamiento para la mayoría de los pacientes con SAF, se necesita más investigación para optimizar las estrategias de tratamiento y profundizar nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad del SAF.

Trombofilias

La adecuada circulación, es decir, el libre flujo de sangre a través del sistema vascular, se basa en tres requisitos previos obligatorios: mantener sangre en estado líquido, conducirla en la dirección adecuada y sostener intacto el sistema vascular. A pesar de que la sangre se encuentra en estado líquido, tiene un potencial propio para formar trombos, pero nunca debería activarse dentro de un sistema vascular

intacto; por lo tanto, se tiene otro mecanismo paralelo para restringir el sistema de coagulación. En la ausencia o el fracaso de esta restricción, se crea un estado de mayor coagulabilidad con tendencia a la formación de trombos que se conocen como TRF. Por lo tanto, las TRF no son enfermedades, son una predisposición a la formación espontánea de trombos (24–27).

La expresión TRF, introducido por primera vez por Egeberg en 1965 cuando informó sobre una familia noruega que tenía una notable tendencia a las enfermedades venosas, deriva del latín tardío *thrombos*: “coágulo”, y éste del griego *θρόμβος* *thrómbos*: “coágulo”, “grumo”. Filia: de raíces griegas *philía* – amistad, define una variedad de condiciones en las que hay una mayor predisposición, habitualmente recurrente, de la formación de coágulos tanto en el sistema venoso como en el sistema vascular arterial. Las TRF son causadas por condiciones hereditarias, adquiridas e incluso combinaciones de las anteriores y suelen causar síntomas relacionados con el lugar en el que ocurrió la trombosis, la extensión de la trombosis o si se produjo embolización a distancia (40).

En 1964, MacFarlane publica la aún conocida Cascada de la Coagulación, primera interpretación del proceso de coagulación, la cual fue de muchísima utilidad durante los siguiente 30 años para iniciar el entendimiento del complejo problema de la formación del coagulo. MacFarlane, describió dos vías, la extrínseca formada por el factor tisular y el factor VII y la intrínseca, en la que participan los factores XII, XI, IX, VIII y V. Las dos vías concurren para activar al factor X y continúan de forma conjunta, el proceso de transformación de la protrombina en trombina y, a través de la trombina del fibrinógeno, en fibrina. El papel de las plaquetas en esa época, fue considerado un proceso independiente (41).

En 1994, treinta años después, Pérez y Bover (40), coinciden para presentar una “nueva cascada de coagulación”, que ha sido reconocida y aceptada internacionalmente, la cual suma los siguientes aportes: el complejo que forman el factor tisular y el factor VII participa en la activación del factor IX, lo que hace que las dos vías de la coagulación, intrínseca y extrínseca, vayan unidas casi desde el inicio del proceso (40).

El proceso completo no se realiza de forma continua, sino que son precisas tres fases consecutivas en donde las dos últimas se implican activamente las plaquetas y la trombina: (40)

- *Fase inicial*: el complejo, factor tisular-factor VII, de forma directa e indirectamente a través del factor IX, activa inicialmente al factor X transformando pequeñas cantidades de protrombina en trombina, pero que son insuficientes para completar el proceso de formación de la fibrina.
- *Fase de amplificación*: la trombina una vez formada, junto con el calcio de la sangre y fosfolípidos ácidos, que provienen de las plaquetas, participa

activamente en un proceso de retroalimentación activando los factores XI-IX-VIII y V, y, de manera especial, para acelerar la activación de las plaquetas. Al mismo tiempo, por mecanismos quimiotácticos, los factores mencionados, son atraídos a la superficie de las plaquetas donde de manera dinámica se producen importantes procesos de activación y multiplicación.

- *Fase de propagación:* la amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre trombina, plaquetas y la activación de todos estos factores, permiten activar grandes cantidades del factor X y formar el complejo protrombinasa convirtiendo la protrombina en trombina y a expensas de ésta, el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, siempre en la superficie de las plaquetas, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina y fibrina (40).

La “nueva cascada” de la coagulación presenta entonces la formación de fibrina como resultado conjunto de dos procesos: 1. coagulación (representado por la trombina) y 2. actividad de la plaqueta, que mutuamente se complementan. La inhibición profunda y combinada de ambos procesos conduce necesariamente a hemorragias severas. Sin embargo, la combinación de fármacos inhibidores de ambos procesos en dosis correspondientes al nivel inferior del rango terapéutico puede conseguir un efecto antitrombótico efectivo sin riesgo de hemorragias (40).

Las plaquetas son componentes fundamentales del sistema de la coagulación, elementos anucleados y los de menor tamaño en la sangre. En presencia de un recuento plaquetario normal, tienen una vida media en la circulación de alrededor de 10 días. Su membrana proporciona una importante fuente de fosfolípidos, necesarios para la función de las proteínas de la cascada de coagulación y poseen receptores que permiten la fijación a células endoteliales denominada adhesión plaquetaria, de manera que pueda formarse un tapón plaquetario en respuesta a lesión de vasos sanguíneos (41).

Es muy importante subrayar que existe una interacción considerable entre las trombofilias hereditarias y condiciones ambientales (epigenética). Ciertas disposiciones de la mujer, como el embarazo, el puerperio, toma de anticonceptivos hormonales o terapia de reemplazo hormonal, pudieran calificarse como “situaciones” de hipercoagulabilidad. Condiciones como las llamados pérdidas fetales o abortos recurrentes, desprendimiento de placenta, crecimiento fetal restringido y preeclampsia severa también son consideradas como eventos “cuasi-trombóticos” y por lo tanto como manifestaciones y/o consecuencias de TRF (42).

Las TRF se relacionan con eventos obstétricos adversos y pérdidas recurrentes del embarazo. Aunque no se ha establecido una relación causal directa entre todos los casos de TRF y estos eventos, pudieran originarse por trombosis en la circulación útero- placentaria, lo que provoca inflamación e insuficiencia placentaria. El tamizaje para este tipo de alteraciones puede indicarse en pacientes con cualquier

antecedente de TV o con antecedentes positivos en familiares de primer grado (27).

Clasificación de las trombofilias

Las TRF se clasifican usualmente en TRFH y TRFA, aunque también se pueden clasificar en (43):

- **Primarias:**

Hereditarias (TRFH): déficit de AT-III, DPC o DPS, FVL, FII mutación G20210A de la protrombina, DHFXII.

Adquiridas (TRFA): SAF, cáncer, síndrome nefrótico, síndromes mieloproliferativos y hemoglobinuria paroxística nocturna.

Origen mixto: hiperhomocisteinemia y/o polimorfismos de MTHFR, niveles plasmáticos elevados de factores VIII, IX y XI, resistencia a la PC activada no asociada a FVL)

- **Secundarias:** son el resultado del embarazo/puerperio, procesos médicos agudos, cirugías, síndrome de hiperestimulación ovárica (43).

Tomando de nuevo la clasificación más común, las hereditarias consisten en una alteración o polimorfismo en cualquier gen que codifica para un factor de la coagulación, para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación o en el sistema fibrinolítico. Incluyen a las que disminuyen su función como: deficiencia de antitrombina III, deficiencia de PC, deficiencia de PS, y las que aumentan su función: resistencia a la PC activada, FVL, FII o mutación G20210A de la protrombina (FII), las mutaciones de MTHFR, hiperhomocisteinemia, AT-III. En este rubro también se incluyen las DH, DHFXII y la homocistinuria. Vale la pena destacar que la mutación del FVL constituye 50 a 60% de las causas de TRFH en algunos estudios (27).

Los diversos polimorfismos de las principales trombofilias hereditarias se describen como sigue (44):

- **Factor V de Leiden:** es parte del complejo protrombinasa, y permite junto al factor Xa generar trombina. Su control efectivo se da gracias a la acción de la proteína C activada (APC) que se da gracias a la unión en una de las tres zonas de clivaje que el factor presenta que son: Arg306, Arg679 y Arg506, demostrándose la importancia de la zona Arg506 para la exposición y posterior unión de la APC a las zonas Arg306 y 679, asociando la mutación puntual por sustitución de arginina por glutamina en la región 506 (ahora Arg506Gln) a la falta de susceptibilidad a la inactivación por APC, y ausencia de clivaje en las zonas 306 y 679 por ausencia de exposición, lo cual conlleva a la presencia del FVL, que mantiene activo al Factor VIII y la producción continua de trombina junto al Factor Xa.

- **Factor II-Protrombina:** la protrombina es activada por el complejo protrombinasa para la generación de trombina, promoviendo además la activación de los factores V y VIII. Poort en 1996, describió la variación de la región 3' no traducible de la secuencia que codifica el gen de la protrombina, lo que conduce a la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 20210, dando lugar a la mutación del gen en su expresión final (F2G20210A) que promueve un aumento por ganancia de función en la producción del factor por tanto en generación de trombina. La heterocigosis del alelo para la mutación, hace que se encuentre un 30% más cantidad de factor en el plasma.

- **Antitrombina III:** es codificado por el gen SERPINC1 en el cromosoma 1 (1q25.1) y su mutación por pérdida, inserciones, dan lugar a una reducción en su actividad efectiva como anticoagulante, describiéndose al momento 250 mutaciones. Presenta tres tipos diversos; el tipo 1 se caracteriza por producción disminuida de antitrombina normal, el tipo 2 dado por mutaciones debido a sustitución de aminoácidos en el sitio activo y da lugar a una serinproteasa poco funcional con cantidades normales en el plasma con baja actividad asociada a heparina, y el tipo 3 se desarrolla por mutaciones en la zona de unión de la heparina, dando lugar a antitrombina con función y cantidad preservada pero con escasa función asociado a heparina, que hace que los factores Xa y trombina mantengan su función procoagulante por desregulación, y el tratamiento con heparina no sea eficaz en cuadros tromboembólicos venosos.

- **Proteína C:** es codificado por el gen PROC 1 en el cromosoma 2 (2q13.14), y se presentan mutaciones puntuales, inserciones y mutaciones por pérdida, que provoca una disminución en su función inhibitoria sobre el FVL y su capacidad de activarse tras su interacción con el complejo trombina - trombomodulina. Se describe dos tipos; el tipo 1 se relaciona a una producción de proteína normal, pero a niveles extremadamente bajos, al menos 50% del valor normal, y el tipo 2 que da lugar a una proteína funcionalmente deficiente, pero en cantidad normal, que provoca en primera instancia que la activación inicial sea pobre y su unión al FVL deficiente provocando estado de hipercoagulabilidad.

- **Proteína S:** codificada en el cromosoma 3 por el gen PROS 1, presenta 3 tipos de mutación; el tipo 1 con cantidades casi indetectables de proteína, el tipo 2 con actividad disminuida y el tipo 3 con fracción libre y actividad deficiente, no se lleva a cabo su función de cofactor, y hace que la inhibición de FVL sea débil, provocando el estado protrombótico.

Dentro de las trombofilias hereditarias también se presentan los polimorfismos de la MTHFR. El folato es un componente del grupo de la vitamina B y su deficiencia conduce a la presencia de anemia megaloblástica. Estudios han reportado que la ingesta materna de ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural (45,46).

El gen de la MTHFR (OMIM: 607093) está ubicado en el brazo corto (p) del cromosoma 1 (ubicación citogenética: 1p36.22). El gen MTHFR codifica una enzima, la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR; EC 1.5.1.20) compuesta por 656 aminoácidos y un peso molecular de 74.597 Da, importante para una reacción química que involucra formas de folato (vitamina B9). Aunque se han descrito varias mutaciones, los SNP (polimorfismos de nucleótido simple) C677CT (rs1801133) y A1298C (rs1801131) son las dos mutaciones más comunes en el gen MTHFR y producen disminución de la actividad de la enzima. La deficiencia grave de MTHFR, el error congénito más común del metabolismo del folato produce hiperhomocisteinemia, homocistinuria e hipometionemia (47).

Aunque se desconocen los mecanismos exactos, la deficiencia de folato genera implicaciones graves que afectan al binomio madre-hijo al alterar procesos claves en esta etapa como es la síntesis y reparación del DNA así como la estabilidad y funcionalidad (expresión génica y mutaciones) del mismo, afectando también la síntesis de proteínas y otros compuestos, incrementando el estrés oxidativo (48).

La disminución del folato y el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína están asociados con una variedad de alteraciones, tales como defectos del tubo neural, labio o paladar hendido, hipertensión, preeclampsia y complicaciones del embarazo, trombosis, trisomía 21, entre otras (48-55).

Por su parte, las trombofilias adquiridas se asocian con la producción de anticuerpos y están representadas por el SAF, que es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, caracterizada por trombosis arterial o venosa y/o complicaciones obstétricas. La primera descripción del SAF la hizo en 1963 Bowie et al en un grupo de pacientes con LES que desarrollaron eventos trombóticos, a pesar de tener anticoagulante lúpico circulante. Dos décadas más tarde se observó que los fenómenos trombóticos se asociaban a la presencia de Anticuerpos Anticardiolipina (ACA) circulantes, por lo que Graham Hugues lo definió como síndrome de anticuerpos anticardiolipina. Sin embargo, posteriormente se demostró que los sueros de estos pacientes reaccionaban no solo contra ACA, sino que también lo hacían contra otros fosfolípidos; por lo que el nombre del síndrome se modificó extendiéndose a SAF (56,57).

Posteriormente, observaron que además de los eventos trombóticos (venosos o arteriales), la presencia de ACA se asociaba con pérdidas fetales recurrentes, alteraciones neurológicas, trombocitopenia, anemia hemolítica y livedo reticularis; manifestaciones que forman parte de los criterios de clasificación de los pacientes con SAF, el cual se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes. La asociación mejor estudiada es con LES, que se define como SAF secundario (SAFS), o en pacientes con manifestaciones clínicas del SAF, pero sin manifestaciones de otro padecimiento autoinmune, el cual se conoce como SAF primario (SAFP) (56).

Los Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) deben su nombre al hecho que hasta hace algunos años se creía que reconocían fosfolípidos aniónicos. Actualmente se sabe que en realidad tienen especificidad contra algunas proteínas con afinidad por dichos fosfolípidos. Varias proteínas han sido descritas como blanco de anticuerpos AAF, entre ellas: β 2GPI, PC, PS, anexina V, kininógeno de alto y bajo peso molecular, trombomodulina, FVL y factor VII. En 1990, tres grupos de investigadores de manera casi simultánea demostraron que el principal blanco antigénico de los AAF es la β 2GPI (57-59).

La β 2GPI es también conocida como apoproteína H, por su asociación en el plasma con otras lipoproteínas y porque alrededor del 40% de la β 2GPI plasmática está unida a triglicéridos. Durante los últimos años, se ha avanzado en el conocimiento del rol que juega la β 2GPI en la unión de los anticuerpos AAF, específicamente: (a) dominios de unión de la β 2GPI y los anticuerpos anti- β 2GPI (I), (b) frecuencia de anticuerpos anti- β 2GPI en series clínicas y (c) posibles mecanismos trombogénicos de dichos anticuerpos (60,61).

La β 2GPI es una proteína plasmática sintetizada en el hígado y que se une a moléculas con carga negativa, como fosfolípidos aniónicos, heparina, lipoproteínas y a plaquetas activadas. Esta proteína inhibe la vía intrínseca de la coagulación *in vitro*, la actividad protrombinasa de las plaquetas y la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato. Sin embargo, la función de la β 2GPI *in vivo* es aún desconocida. Es una glicoproteína formada por una cadena polipeptídica de 326 aminoácidos y que posee un peso molecular aproximado de 50 kD (60,62).

Se ha demostrado daño tisular a nivel placentario en la pérdida fetal asociada al SAF. Al respecto, está comprobada la unión de anticuerpos β 2GPI a citotrofoblastos, lo que afecta su capacidad invasiva. Además, la unión de los anticuerpos β 2GPI disminuyó la síntesis de gonadotropina coriónica humana (GCH). Durante su proceso de maduración, los trofoblastos exponen en la cara externa de la membrana citoplásmica fosfolípidos de carga negativa, lo que favorece la unión del complejo anticuerpos anti- β 2GPI/ β 2GPI I. La formación del complejo inmune activa el proceso trombótico con activación de las plaquetas de manera conjunta, mecanismos que favorecen los eventos trombóticos. En resumen, el SAF es un proceso inmuno-trombótico o trombo-inflamatorio (61,62).

Diagnóstico de las trombofilias

Para establecer el diagnóstico de SAF se debe tener, al menos, un criterio clínico y uno de laboratorio positivos confirmados en dos ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia.

Existen criterios clínicos para el diagnóstico de SAF tales como (27):

- uno (01) o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños
- uno (01) o más abortos inexplicados, con feto morfológicamente sano de más de 10 semanas de gestación.
- uno (01) o más partos pretérmino igual o menor de 34 semanas de gestación, provocados por PE/E o insuficiencia placentaria grave
- tres (03) o más abortos recurrentes antes de las 10 semanas de gestación, en los que se han excluido causas anatómicas, hormonales y genéticas de ambos padres (27).

En el año 2023 se desarrollaron nuevos criterios de clasificación del SAF con alta especificidad para su uso en estudios y ensayos observacionales, con el apoyo conjunto del ACR y la EULAR. En la actualización incluyen un criterio de entrada de al menos una prueba positiva de AAF dentro de los 3 años posteriores a la identificación de un criterio clínico asociado a AAF, seguido de criterios ponderados aditivos (rango de puntuación de 1 a 7 puntos cada uno) agrupados en seis dominios clínicos (tromboembolia venosa macrovascular, trombosis arterial macrovascular, microvascular, obstétrico, valvular cardíaco y hematológico) y dos dominios de laboratorio (ensayos de coagulación funcional con ACL y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas en fase sólida para anticuerpos IgG/IgM anticardiolipina y/o IgG/IgM anti- β 2GPI I). Los pacientes que acumulan al menos tres puntos en cada uno de los dominios clínicos y de laboratorio se clasifican como con SAF. En la cohorte de validación, los nuevos criterios APS frente a los criterios de clasificación Sapporo revisados de 2006 tuvieron una especificidad del 99% frente al 86% y una sensibilidad del 84% frente al 99% (63).

Estos nuevos criterios de clasificación del SAF ACR/EULAR se desarrollaron utilizando una metodología rigurosa con aportaciones internacionales multidisciplinarias. Los criterios jerárquicamente agrupados, ponderados y estratificados por riesgo reflejan el pensamiento actual sobre el SAF, proporcionando una alta especificidad y una base sólida para la investigación futura sobre el SAF (63).

Entre los criterios de laboratorio se encuentran:

- ACA tipo IgG y/o IgM en títulos moderados o altos (≥ 40 GPL o MPL o por encima del percentil 99), en dos o más ocasiones con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras.
- AAC positivo en dos o más ocasiones, con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras.

- anti β 2GPI IgG y/o IgM en títulos \geq percentil 99 en dos o más ocasiones, con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras, todo esto basado en el Consenso Internacional de 2006 (30,64).

Las pruebas paraclínicas para diagnosticar una TRF, a pesar de su costo relativamente elevado, proporcionan información sobre los factores de coagulación alterados, los genes implicados en el sistema y circulación sanguínea, siendo más sencilla la detección de cualquier anomalía (3,6). En el presente estudio el diagnóstico de TRFH se obtuvo con la realización del Panel de Trombosis en base a SNP. Es una prueba cualitativa *in vitro* para la amplificación, detección y genotipificación simultánea de SNP asociados a la trombosis: FVL, FII, MTHFR C677T y MTHFR A1298C (64).

- Muestra requerida:

La muestra requerida es sangre total en tubo estéril tapa morada con anticoagulante EDTA. Conservar en nevera 8-10°C en un lapso no mayor a 48 horas. Para garantizar la calidad de la muestra, estas deben ser transportadas lo más rápido posible al laboratorio, siguiendo la cadena de frío para preservar el ADN.

- Extracción del ADN:

Utilizamos una extracción semiautomatizada con perlas magnéticas. 250 uL de sangre total se añaden a una la solución de proteinasa K y tampón de lisis, el ADN liberado se une exclusiva y específicamente a partículas magnéticas, y dos soluciones de lavado que contiene alcoholes eliminan los contaminantes, al final, el ADN se eluye de las partículas mediante un tampón de elución o agua de grado molecular.

- Reacción en cadena de polimerasa (PCR) múltiple en Tiempo Real:

Una vez extraído el ADN de la muestra es colocado en una mezcla de PCR múltiple en tiempo real y se utiliza un termociclador Real-Time Thermal cycler Bio-Rad C1000 touch Thermal Cyler. Los resultados son analizados en un software interpretativo basado en la tecnología mTOCE™, este ensayo detecta y diferencia, múltiples SNP mediante PCR múltiple en tiempo real, determinando resultados precisos de la prueba mediante el análisis e interpretación de datos de manera automatizada (64).

La amplificación PCR es una técnica muy sensible, descrita por Kary Mullis en 1986, que se basa en la obtención de gran número de copias de una secuencia específica de ADN por replicación enzimática, gracias a la repetición cíclica de tres reacciones simples (desnaturalización, hibridación, y extensión), cuyas condiciones solo varían en la temperatura y tiempo de incubación. Se amplifican las regiones genéticas dentro de las cuales pueden encontrarse o no los polimorfismos buscados, de esta manera se obtiene una cantidad de ADN lo suficientemente

alta para ser detectada por electroforesis en gel de agarosa. Para la detección de los polimorfismos se utilizaron enzimas de restricción cuyo punto de corte en la secuencia estudiada deja en evidencia un patrón de bandas distinto en el caso de un individuo portador o no portador de dichas variantes (65).

Interpretación de resultados:

Homocigoto normal: presenta los dos alelos normales

Homocigoto mutado: presenta los dos alelos mutados

Heterocigoto mutado: presenta un alelo normal y el otro mutado(64)

Tratamiento de las trombofilias

Cada vez más estudios apoyan el uso de AAS y HBPM para tratar a las mujeres con TRF durante el embarazo por sus efectos antiagregante plaquetario para AAS y antitrombótico/anticoagulante para la HBPM, terapéutica por demás lógica, cuando estamos en presencia de patologías protrombóticas. Las heparinas de bajo peso HBPM, son el resultado de la despolimerización de la heparina no fraccionada (HNF) y a diferencia de la HNF, la HBPM no es capaz de formar un complejo con la antitrombina y la trombina, por lo que su efecto se genera básicamente por la inhibición del factor X activado, lo cual hace que las HBPM sean más antitrombóticas que anticoagulantes. No obstante, si fuera preciso controlar su efecto, puede hacerse midiendo la actividad anti-factor X activado (30,66).

La heparina, además de ser es un fármaco antitrombótico/anticoagulante utilizado para evitar eventos trombóticos, se ha utilizado con éxito en el tratamiento del SAF. Por supuesto que aún se debe explorar una mayor validación de estas metodologías en mayores cohortes prospectivas de SAF (56,63).

La dosis específica de las distintas heparinas debe mantenerse en dosis profilácticas hasta dosis antitrombóticas plenas. La combinación HBPM en dosis antitrombótica y dosis baja de ASA, de 80 a 160 mg/día es la conducta más usual. A pesar de este tratamiento hay pacientes que presentan trombosis a repetición y episodios isquémicos cerebrales durante el embarazo. En estos casos, algunos estudios han propuesto la indicación de la administración de dicumarínicos en el segundo trimestre (30,62,63,66).

Aspectos Legales y Éticos

Las bases legales sobre las cuales se desarrolló esta investigación ocuparon a la Constitución de La República Bolivariana de Venezuela (67), Ley del Ejercicio de la Medicina (68) y el Código de Deontología Médica (69).

Además, cumplió con los principios éticos en medicina propuestos por Beauchamp y Childress, basada en su obra "Principios de ética biomédica" (70):

1. **Autonomía:** este principio pide ver a los individuos como agentes con la capacidad de tomar sus propias decisiones, cuando cuenten con la información necesaria sobre los procedimientos a los que se van a someter, sus propósitos y sus posibles riesgos y beneficios, así como las alternativas que tienen. Es importante tener presente que se puede hacer cualquier pregunta sobre los procedimientos, y que se puede abandonar en cualquier momento.
2. **Beneficencia:** las investigaciones desarrolladas deben tener el propósito de beneficiar a los participantes o a los pacientes futuros. La experimentación con humanos, animales y otros organismos vivos, solo podrá realizarse legítimamente para mejorar la calidad de vida de los sujetos de estudio y la sociedad presente y futuro.
3. **No maleficencia:** minimizar los posibles daños a los participantes, este principio establece que es inaceptable la realización de proyectos de investigación cuando se presuma la posibilidad de daño para cualquier forma de vida impactos desfavorables en el ambiente o sus componentes, o sobre la diversidad cultural.
4. **Justicia:** se deben de distribuir los bienes y servicios, buscando proveer el mejor cuidado de la salud según sus necesidades. Reconocer y aplicar el concepto de equidad proporcionando las oportunidades que le correspondan a cada sujeto de estudio; este principio requiere que:
 - Toda decisión que afecte a los sujetos de investigación debe tener la previsión de evitar discriminaciones de cualquier índole por lo tanto hay imparcialidad.
 - El bien de la persona, sujeto de estudio, se entiende dentro de un contexto y sentido colectivo, facilitando la justa ponderación entre el bien personal del individuo y el interés de la colectividad.

MARCO METODOLÓGICO

Epistemológicamente, el presente estudio parte del paradigma positivista, corriente filosófica originada en el siglo XIX, atribuida a los planteamientos de Auguste Comte, según los cuales, sólo se admiten como válidos los conocimientos provenientes de las ciencias empíricas. (71)

Desde el punto de vista metodológico, la investigación se enmarcó dentro del enfoque empírico-analítico, con una visión inductivista para la adquisición

Operacionalización de las Variables

Aspectos	Variabes	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Epidemiológicos	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	≤19	Cuantitativa de razón	Años
			20 – 25		
			26 – 35		
			36 – 45		
	Estado civil	Situación de convivencia administrativamente reconocida	Soltera	Cualitativa nominal	Estado civil actual
			Concubina		
			Casada		
			Divorciada		
	Escolaridad	Nivel educativo de una persona	Viuda	Cualitativa nominal	Ultimo nivel escolar aprobado
			Analfabeta		
			Primaria		
			Secundaria		
Bachiller					
Procedencia	Lugar donde habita una persona o de donde es nativo	TSU / Universitaria	Cualitativa nominal	Municipio de residencia	
		Urbano			
Antecedente obstétrico	Antecedente de abortos	interrupción del embarazo cuando el embrión o feto todavía no es viable fuera del vientre materno antes de las 20 semanas de gestación	Extraurbano	Cualitativa nominal	
			Si (cantidad)		
	Gestas	Número total de embarazos independientemente del resultado	No	Cualitativa ordinal	Numero
			1 / 2 / 3 / 4 o más		
Trimestre de la última pérdida gestacional	Momento en que se sucedió el aborto en la gestación anterior	I / II / III	Cuantitativa de razón	Semana de gestación	
Diagnóstico anterior de trombofilia	Resultado positivo de SAF o trombofilia hereditaria	Si	Cualitativa nominal		
		No			

Continuación...

Aspectos	Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Alteraciones de las pruebas diagnósticas en trombofilias adquiridas y hereditarias.	SAF	Trastorno autoinmunitario caracterizado por trombosis arterial, venosa o microvascular	Anti β 2 glicoproteína IgG / IgM Anticardiolipina IgG / IgM	Cualitativa nominal	No Aplica
	Hereditaria	Defectos congénitos de la coagulación con riesgo aumentado a presentar trombos	MTHFR A1298C (homocigoto / heterocigoto)		
			MTHFR C677T (homocigoto / heterocigoto)		
			factor II (homocigoto / heterocigoto)		
			factor V de leiden (homocigoto / heterocigoto)		
	Combinada (SAF + Hereditaria)	Presencia de trombofilia adquirida y trombofilia hereditaria en una misma paciente.	SAF β -2 + MTHFR C677T (homocigoto / heterocigoto)		
			SAF β -2 + A1298C (homocigoto / heterocigoto)		
			SAF ACA + A1298C (homocigoto / heterocigoto)		
			SAF ACA + C677T (homocigoto / heterocigoto)		
	Doble hereditaria	Presencia de dos trombofilias hereditarias en una misma paciente	Combinación de 2 o más hereditarias		

Aspectos	VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Desarrollo de la gestación y resolución	Tratamiento recibido	Medicación suministrada para el control de una patología	HBPM	Cualitativa nominal	NA
			Antiagregante plaquetario		
			Esteroides		
	Complicaciones médicas	Eventos adversos relacionados con la salud que ocurren en la gestación y afectan la salud del binomio madre/feto	Si (tipo)	Cualitativa nominal	NA
			No		
	Complicaciones Obstétricas	Eventos adversos relacionados directamente con la gestación y su desarrollo, afectando el resultado de la misma	Si (tipo)	Cualitativa nominal	NA
			No		
	Complicaciones posteriores a la resolución	Eventos adversos relacionados con la salud materna durante el puerperio inmediato	Si (tipo)	Cualitativa nominal	NA
			No		
	Resolución del embarazo	Vía de nacimiento del producto de la gestación	Cesárea	Cualitativa nominal	NA
			Aborto		
	Edad gestacional al momento de la resolución	Semana en la que se resuelve la gestación	Prematuro	Cualitativa ordinal	Semanas
			Pre termino		
A termino					
Motivo de la interrupción	Causa por la cual se resuelve el embarazo en favor de la salud del binomio madre/feto	Feto maduro	Cualitativa nominal		
		A término			
		Síndrome HELLP			
		Síndrome HELLP/SFA			
		Otro			
Caracterización del producto de la gestación	Condición al nacimiento	Situación vital del recién nacido	Vivo	Cualitativa nominal	
			Muerte fetal		
	Sexo del RN	Características fenotípicas y genotípicas que definen a hombres y mujeres	Femenino	Cualitativa nominal	
			Masculino		
Peso al nacer	Masa que posee un recién nacido inmediatamente después de la resolución	Gramos	Cuantitativa de razón		
Talla al nacer	Longitud de un recién nacido inmediatamente después de la resolución	Centímetros	Cuantitativa de razón		

del conocimiento, en donde el sujeto investigador se separa del objeto de estudio para no contaminarse ni ejercer ningún tipo de influencia, donde se propugna la objetividad del conocimiento, el determinismo de los fenómenos, la experiencia sensible, la cuantificación aleatoria de las medidas y la verificación y comprobación empírica (72,73,74).

Para ello, se emplearon herramientas estadísticas con un alto índice de precisión, rigor y exactitud lógico matemática. En este enfoque de investigación se utilizó para la recolección de información la encuesta descriptiva y explicativa, propio del enfoque empírico-analítico. Estos datos fueron representados en gráficos, cuadros, datos estadísticos y numéricos.

Tipo y Diseño de la Investigación

Como recurso insustituible para producir proposiciones generales y profundizar en su naturaleza, se propuso el método descriptivo-comparativo, el cual implicaba confrontar sistemáticamente casos entre sí, en plan de detectar semejanzas y diferencias y desentrañar el porqué de aquellas y estas.

El tipo de explicación propuesto presenta la ventaja de permitir las predicciones, entendidas como expectativas confiables sobre lo que habrá de suceder, dado que sobre el fenómeno en cuestión se cuenta con una proposición general previamente comprobada. Únicamente a partir de esta capacidad predictiva es razonable sentirse impulsado a aplicar en situaciones concretas las teorías desarrolladas. En otras palabras, la ciencia aplicada y la transformación deliberada de la realidad, solo son emprendidas de manera responsable si se cuenta con proposiciones generales empíricamente respaldadas, punto de partida de las reflexiones finales al tratarse de un diseño de estudio de cohorte descriptivo, no experimental, longitudinal, ambispectivo en el período comprendido entre enero 2019-diciembre 2023.

Población y Muestra

La población estuvo constituida por todas las pacientes atendidas en la consulta de Medicina Interna del Embarazo en la Torre de Consultorios IEQ Los Mangos, piso 3 consultorio 33 en Valencia, estado Carabobo, Venezuela en el periodo comprendido entre los años 2019-2023.

La muestra fue de tipo no probabilística, de tipo intencionada, se conformó con las 218 pacientes atendidas en la consulta de Medicina Interna del Embarazo en la Torre de Consultorios del Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, piso 3 consultorio 33 en Valencia, estado Carabobo, Venezuela en el periodo comprendido entre enero 2019-diciembre 2023, que cumplieron con los criterios de inclusión definidos por la investigadora.

Criterios de inclusión

Pacientes que hayan presentado: abortos recurrentes; óbito fetal no explicado por causa conocida; parto pretérmino; enfermedad tromboembólica; trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia-eclampsia; alteraciones placentarias; portadoras de síndrome antifosfolípidos, portadoras de trombofilias hereditarias.

Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Se registró la información relacionada con el tipo de trombofilia, método diagnóstico utilizado, características epidemiológicas, clínicas y obstétricas, además del tratamiento aplicado y la presencia de complicaciones propias de la patología, así como el resultado perinatal posterior al tratamiento recibido.

Se completó un Consentimiento Informado, basado en el respeto por los principios éticos para la investigación médica. Todas las pacientes fueron informadas de forma verbal y escrita acerca del estudio, y tanto la paciente, un testigo y el investigador firmaron el documento de Consentimiento Informado (Anexo A) en el que este último se comprometió a resguardar la confidencialidad de las participantes. Se recolectaron los datos de forma personal y directa previa autorización de la paciente, utilizando como instrumento una ficha de recolección de datos (Anexo B) previamente elaborada por la investigadora.

En una primera fase, se desarrolló el trabajo de campo, de recopilación de información relativa a la naturaleza de las características epidemiológicas y clínicas que definen la trombofilia en gestantes. En un segundo momento, se considera su evaluación, para lo cual se toma en cuenta, los hallazgos producto de la aplicación del instrumento de recolección de información. Se construyen así, las tablas y gráficas donde se tabula la información recolectada que caracterizan el manejo clínico de la trombofilia.

Una tercera fase correspondió a la expresión e interpretación de los resultados relacionados con la forma como se desarrolla la gestación y su resolución a fin de poder analizar las distintas complicaciones médicas y obstétricas posteriores a la resolución del embarazo. Estos significados dieron cuenta de las divergencias y convergencias que subyacen en la evaluación de estas pacientes y la culminación del periodo gestacional.

Por último, una cuarta fase, en la que se formularon las conclusiones del estudio, que permiten, una vez aplicado el método, configurar un cuerpo de premisas a manera de reflexiones finales donde se teorizó sobre las implicaciones médico - obstétricas de las trombofilias y las pérdidas gestacionales recurrentes, todo ello a partir de los hallazgos producto de los individuos que constituyen el grupo de estudio.

Con la finalidad de favorecer la actividad investigativa, se combinaron los aportes y las herramientas de diferentes métodos, independientemente del modelo epistemológico al cual pertenecen, lo que representa un camino hacia una comprensión más abierta y hacia el reconocimiento de los aportes de cada método, lo que confiere a la investigación un carácter pluri-paradigmático, al tener la oportunidad de emplear una complementariedad de técnicas en la visualización del área de estudio con el apoyo del análisis de conceptos y observaciones para develar algunos significados que dio origen a la construcción teórica del estudio.



Figura 1. Fases o etapas de la investigación

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En relación con el análisis estadístico, los resultados y datos obtenidos de las variables estudiadas fueron vaciados en una base de datos computarizada, utilizando el programa Microsoft Excel, que posteriormente se exportará al programa SPSS versión 17.0 para Windows. Las variables fueron evaluadas por métodos porcentuales y se expresaron en frecuencias absolutas y relativas para ser representadas en tablas.

Para el análisis inferencial requerido en la investigación, el grado de asociación entre las variables cualitativas se determinó mediante el chi cuadrado (χ^2) con corrección de Yates, especialmente entre el tipo de trombofilia presentada y la ocurrencia de abortos a repetición (0, 1 - 2 y 3 o más). También se compararon la cantidad de abortos según el tipo específico de gen mutado entre las trombofilias hereditarias, combinadas o doble hereditarias. Se adoptó como nivel de significancia estadística valores de P inferiores a 0,05 ($P < 0,05$). Se compararon, además, las medianas de abortos según la variante específica de trombofilia, a partir del Análisis Kruskal-Wallis no paramétrico para comparación de medianas.

RESULTADOS

Se estudiaron 218 pacientes de las cuales se tiene que el tipo de TRFH (41,28%= 90 casos), seguido por la TRF Combinada (SAF + Hereditaria) (28,44%= 62 casos),

en tercer lugar, se presentaron aquellas pacientes con SAF (22,48%= 49 casos), y en menor proporción la doble hereditaria 7,80% (17 casos).

Tabla 1. Características epidemiológicas de las pacientes con trombofilias (N= 218). Consulta de Medicina Interna del Embarazo, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo. Enero 2019-diciembre 2023.

Trombofilia	SAF		Hereditaria		Comb (SAF + Hereditaria)		Doble Hereditaria		Total f (%)
	f	%	f	%	f	%	f	%	
Edad (años)									
<18	0	0	5	5,56	2	3,23	0	0	7(3,21)
18 – 29	15	30,61	16	17,78	12	19,35	10	58,82	53(24,31)
30 – 39	29	59,18	50	55,56	32	51,61	6	35,29	117(53,67)
≥40	5	10,20	19	21,11	16	25,81	1	5,88	41(18,81)
Estado civil									
Casada	32	65,31	64	71,11	39	62,90	10	58,82	145(66,51)
Concubina	14	28,57	16	17,78	14	22,58	4	23,53	48(22,02)
Soltera	3	6,12	10	11,11	9	14,52	3	17,65	25(11,47)
Nivel educativo									
Bachiller	7	14,29	9	10	21	33,87	0	0	37(16,97)
TSU	6	12,24	24	26,67	7	11,29	4	23,53	41(18,81)
Universitario	36	73,47	57	63,33	34	54,84	13	76,47	140(64,22)
Procedencia									
Valencia	29	59,18	51	56,67	29	46,77	13	76,47	122(55,96)
San Diego	3	6,12	9	10	6	9,68	0	0	18(8,25)
Bejuma	4	8,16	1	1,11	1	1,61	0	0	6(2,75)
Naguanagua	0	0	4	4,44	0	0	1	5,88	5(2,29)
Diego Ibarra	1	2,04	0	0	3	4,84	0	0	4(1,83)
Libertador	0	0	0	0	3	4,84	1	5,88	4(1,83)
San Joaquín	3	6,12	0	0	0	0	0	0	3(1,37)
Guacara	0	0	2	2,22	0	0	0	0	2(0,92)
Los Guayos	0	0	1	1,11	0	0	0	0	1(0,46)
Montalbán	0	0	1	1,11	0	0	0	0	1(0,46)
Otros Estados	9	18,37	21	23,33	20	32,26	2	11,76	52(23,85)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	218 (100)

Trombofilia	SAF	Hereditaria	SAF + Hereditaria	Doble Hereditaria
Edad				
$X \pm DE$	31,98 ± 5,96	33,49 ± 7,34	33,61 ± 7,6	30,18 ± 6,10
Mediana	32	34	33	28
(min – máx)	21 – 44	15 – 45	15 – 45	24 – 41
Cv	19%	22%	23%	20%

(SAF: Síndrome Anti-Fosfolípido - Comb: Combinadas)

Del total de pacientes se registró una edad promedio de 32,93 años \pm 7,08, con una mediana de 33 años, una edad mínima de 15 años, una edad máxima de 45 años y un coeficiente de variación de 22% (serie homogénea entre sus datos). Un 53,67% tenía edades entre 30 y 39 años (117 casos), siendo el grupo de edad más frecuente en todos los tipos de TRF, menos en el grupo de doble hereditaria donde se presentó en segundo lugar de frecuencia. Aunque los mayores promedios de edad los registraron aquellas pacientes con TRFH y SAF + hereditaria, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los promedios de edad según el tipo de TRF ($F=1,54$; $P=0,2041 > 0,05$) (Tabla 1).

El estado civil predominante fueron las casadas con un 66,51% (145 casos) siendo el estado civil que predominó en todos los tipos de TRF: SAF (32/49), Hereditaria (64/90), SAF + hereditaria (39/62) y doble hereditaria (10/17). Un 64,22% de las pacientes eran de escolaridad universitaria (140 casos), predominando en todos los tipos de TRF: SAF (36/49), Hereditaria (57/90), SAF+ hereditaria (34/62) y doble hereditaria (13/17) (Tabla 1).

En cuanto a la procedencia un 55,96% provenía del municipio Valencia (122 casos), procedencia más frecuente en todos los tipos de trombofilias: SAF (29/49), Hereditaria (51/90), SAF + hereditaria (29/62) y doble hereditaria (13/17). Un 23,85% de las pacientes provenían de otros estados (52 casos): SAF (9 casos: 7 Aragua, 1 Barinas, 1 Dtto. Capital), Hereditaria (21 casos: 8 Aragua, 7 Guárico, 3 Cojedes, 2 Zulia, 1 Lara), SAF + hereditaria (20 casos: 8 Aragua, 1 Dtto. Capital, 4 Cojedes, 5 Guárico, 2 Zulia) y doble hereditaria (2 casos: 1 Cojedes y 1 Lara) (Tabla 1).

Un predominante 86,23% de las pacientes (188 casos) tenía antecedente de abortos, siendo la característica más frecuente en todos los tipos de trombofilias: SAF (91,84%), Hereditaria (87,78%), SAF + hereditaria (82,26%) y doble hereditaria (76,47%). Mayormente presentaron entre 1 y 2 abortos con un 58,72% (128 casos), de las cuales la mayor proporción fue de aquellas que tenían doble hereditaria (12/17), seguida de aquellas con trombofilia hereditaria (54/90). Sin diferencias estadísticas entre las medianas de abortos según los tipos de TRF ($KW = 6,28$; $P=0,0988 > 0,05$). Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de abortos y el tipo de TRF ($X^2=8,23$; 6 gl; $P=0,2214$) (Tabla 2).

En cuanto a las gestas, un 60,55% tenía entre 3 y 4 (132 casos), siendo el número más frecuente en todos los tipos de TRF: SAF (35/49), Hereditaria (49/90), SAF+ hereditaria (35/62) y doble hereditaria (13/17). En lo correspondiente al trimestre de gestación con respecto a la última pérdida gestacional, se tiene que el 61,01% de las pacientes tuvieron su última pérdida en el primer trimestre (133 casos), predominando en todos los tipos de TRF: SAF (3/49), Hereditaria (56/90), SAF+ hereditaria (35/62) y doble hereditaria (7/17) (Tabla 2).

Tabla 2. Características obstétricas de las pacientes con trombofilias (N= 218). Consulta de Medicina Interna del Embarazo, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo. Enero 2019-diciembre 2023

Trombofilia	SAF		Hereditaria		Combinada		Doble hereditaria		Total
Antecedente de aborto	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Si	45	91,84	79	87,78	51	82,26	13	76,47	188 (86,23)
No	4	8,16	11	12,22	11	17,74	4	23,53	30 (13,76)
Cantidad de abortos	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
No	4	8,16	11	12,22	11	17,74	4	23,53	30(13,76)
1 – 2	29	59,18	54	60	33	53,23	12	70,59	128 (58,71)
≥ 3	16	32,65	25	27,78	18	29,03	1	5,88	60 (27,52)
Mediana (rango)	2 (0 – 5)		2 (0 – 4)		2 (0 – 5)		2 (0 – 3)		f (%)
Gestas	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
1	0	0	7	7,78	4	6,45	1	5,88	12(5,50)
2	6	12,24	22	24,44	6	9,68	3	17,65	37(16,97)
3 – 4	35	71,43	49	54,44	35	58,06	13	76,47	132(60,55)
5 – 6	8	16,33	12	13,33	17	27,42	0	0	37(16,97)
Trimestre de la última pérdida gestacional	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
0	4	8,16	11	12,22	11	17,74	4	23,53	30 (13,76)
I	35	71,42	56	62,22	35	56,45	7	41,18	133 (61,01)
II	7	14,29	20	22,22	8	12,90	5	29,41	40 (18,34)
III	3	6,12	3	3,33	8	12,90	1	5,88	15(6,88)
Diagnóstico anterior de trombofilia	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Si	13	26,53	35	38,89	27	43,55	9	52,94	84(38,53)
No	36	73,47	55	61,11	35	56,45	8	47,06	134 (61,46)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	

Un 61,47% de las pacientes no tenían diagnóstico previo de TRF (134 casos), siendo más frecuente entre aquellas pacientes con SAF (73,47%), seguidas de aquellas con TRFH (61,11%) y SAF + hereditaria (56,45%). Entre las pacientes con TRF doble hereditaria fueron más frecuentes en tener el diagnóstico previo de dicha condición (52,94%) (Tabla 2).

En la Tabla 3, se pueden precisar las alteraciones más frecuentes presentadas por las pacientes estudiadas. De las pacientes con SAF, predominaron aquellas diagnosticadas mediante IgM con un 75,51% (37 casos). De aquellas con TRFH fue más frecuente la expresión MTHFR el polimorfismo A1298C heterocigoto (34,44%= 31 casos) seguidas del gen MTHFR en el polimorfismo C677T heterocigoto (27,78%= 25 casos).

Tabla 3. Alteraciones de las pruebas diagnósticas en trombofilias adquiridas y hereditarias (N= 218). Consulta de Medicina Interna del Embarazo, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo. Enero 2019-diciembre 2023

SAF	f	%
IgM	37	75,51
IgG	12	24,49
Total	49	22,47
Hereditaria		
MTHFR A1298C heterocigoto	31	34,44
MTHFR C677T heterocigoto	25	27,78
MTHFR C677T homocigoto	15	16,67
factor II (mutación G20210A) homocigoto	10	11,11
factor V de leiden homocigoto	7	7,78
factor V de leiden heterocigoto	2	2,22
Total	90	41,28
Combinada (SAF + Hereditaria)		
SAF β-2 + MTHFR C677T heterocigoto	17	27,42
SAF + A1298C homocigoto	13	20,97
SAF + C677T heterocigoto	12	19,35
SAF + A1298C heterocigoto	6	9,68
SAF + C677T homocigoto	6	9,68
SAF β -2 + A1298C homocigoto	5	8,06
SAF β -2 + C677T homocigoto	3	4,84
Total	62	28,44
Doble hereditaria		
MTHFR C677T heterocigoto + factor II heterocigoto	12	70,59
MTHFR C677T heterocigoto + MTHFR A1298C heterocigoto	4	23,53
Mutación G20210A heterocigoto + MTHFR C677T heterocigoto + MTHFR A1298C homocigoto	1	5,88
Total	17	7,79

(MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa – SAF: Síndrome Anti-Fosfolípido)

Entre las pacientes con TRF combinadas (SAF + Hereditaria) fueron más frecuente las combinaciones SAF β -2 + el polimorfismo C677T heterocigoto (27,42%= 17 casos), seguida de la combinación SAF + el polimorfismo A1298C homocigoto (20,97%= 13 casos) y la combinación SAF + C677T heterocigoto (19,35%= 12 casos). De las pacientes con TRF doble hereditaria predominaron aquellas con polimorfismo C677T heterocigoto + Mutación factor II G20210A heterocigoto (70,59% = 12 casos).

El tratamiento con mayor frecuencia de prescripción fue enoxaparina 80 mg+ Prednisona 5 mg+ AAS 81 mg con un 30,73% (67 casos), siendo el más prescrito entre las gestantes con SAF (65,31%) y combinada (56,45%). El segundo tipo de tratamiento fue enoxaparina 80mg + AAS (63 casos), predominando entre las gestantes con trombofilia doble hereditaria (70,59%) y Hereditaria (54,44%).

Tabla 4. Tratamiento recibido, complicaciones médicas y obstétricas presentes en las gestantes asociadas con la presencia de trombofilias (N= 218). Consulta de Medicina Interna del Embarazo, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo. Enero 2019-diciembre 2023.

Trombofilias	SAF		Hereditaria		Combinada		Doble Hereditaria		Total
	f	%	f	%	f	%	f	%	
Tratamiento	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Enox80-Pred-ASA	32	65,31	0	0	35	56,45	0	0	67 (30,73)
Enox80-ASA	2	4,08	49	54,44	0	0	12	70,59	63 (28,90)
Enox60-ASA	0	0	40	4,44	0	0	5	29,41	45 (20,64)
Enox60-Pred-ASA	15	30,61	1	1,11	27	43,55	0	0	43 (19,72)
Complicaciones médicas	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Si	32	65,31	67	74,44	44	70,97	13	76,47	156 (71,56)
No	17	34,69	23	25,56	18	20,03	4	23,53	62 (28,44)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	
Tipo CM	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
HTA	23	32,65	47	52,22	33	53,22	11	64,71	114 (52,29)
Pre-eclampsia	7	14,29	25	27,78	11	17,74	8	47,06	51 (23,39)
ITU	10	20,41	16	17,78	19	30,64	0	0	45 (20,64)
DM Gestacional	10	20,41	22	24,44	11	17,74	1	5,88	44 (20,18)
SÍNDROME HELLP	0	0	4	4,44	4	6,45	2	11,76	10 (4,58)
RPM	2	4,08	1	1,11	0	0	0	0	3 (1,37)
TVP MI IZQ	0	0	0	0	2	3,33	0	0	2 (0,92)
Complicaciones Obstétricas	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Si	0	0	2	2,22	2	3,23	0	0	4 (1,83)
No	49	100	88	97,78	60	96,67	17	100	214 (98,16)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	
Tipo CO	f	%	f	%	f	%	f	%	f
Óbito fetal	0	0	2	2,22	1	1,61	0	0	3
Aborto	0	0	1	1,61	1	1,61	0	0	2
Complicaciones post embarazo (CPE)	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Si	16	32,65	15	16,67	8	12,90	4	23,53	43 (19,72)
No	33	67,35	75	83,33	54	87,10	13	76,47	175 (80,27)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	
Tipo CPE	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
SÍNDROME HELLP	9	18,37	13	14,44	7	11,29	4	23,53	33 (15,14)
HTA	7	14,29	2	2,22	1	1,61	0	0	10 (4,58)

(Enox: Enoxaparina – Pred: Prednisona – ASA: Ácido Acetil Salicílico – HTA: Hipertensión Arterial - ITU: Infección del Tracto Urinario – DM Gestacional: Diabetes Mellitus Gestacional – SÍNDROME HELLP: Hemólisis + Transaminasas Elevadas + Plaquetas bajas – RPM: Ruptura Prematura de Membranas – TVP MI IZQ: Trombosis Venosa Profunda de Miembro Inferior Izquierdo)

Las complicaciones médicas se presentaron en un 71,56% (156 casos) predominando en todos los grupos de TRF; donde la hipertensión fue la más frecuente 52,29% (114 casos) la cual se presentó en mayor proporción entre aquellas gestantes con TRF doble hereditaria (11/17), combinadas (33/62) y hereditaria (47/90). El segundo tipo de complicación médica fue la PE (en 51 casos), presentándose en mayor proporción entre aquellas gestantes con TRF doble hereditaria (8/17) y hereditaria (25/90).

Las complicaciones obstétricas se presentaron en 5 casos (2,29%), siendo el óbito fetal la más frecuente (3 casos, 1,37%) 2 de trombofilia hereditaria (0,91%) y otro de trombofilia combinada (0,45%), seguido de 2 abortos (0,91%) 1 de trombofilia hereditaria (0,45%) y otro de trombofilia combinada (0,45%).

Las complicaciones posteriores al embarazo se presentaron en un 19,72% (43 casos), siendo la mayor proporción de aquellas gestantes con SAF (16/49) y con trombofilia doble hereditaria (4/17). La complicación posterior al embarazo más frecuente fue el SÍNDROME HELLP (15,14%= 33 casos), siendo la mayor proporción entre aquellas gestantes con trombofilia hereditaria (13 casos), SAF (9 casos) y doble hereditaria (4 casos). De los 13 casos de trombofilias hereditarias (7 fueron Síndrome HELLP puerperal + 6 SÍNDROME HELLP propiamente dicho).

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de trombofilia y la presencia de complicación médica ($X^2=1,52$; 3 gl; $P=0,6773 > 0,05$); tampoco con la presencia de complicación obstétrica ($X^2=1,97$; 3 gl; $P=0,5777 > 0,05$) ni con la presencia de complicación posterior al embarazo ($X^2=7,68$; 3 gl; $P=0,0531 > 0,05$).

En la Tabla 5 se presentan los resultados perinatales en las gestantes incluidas en el estudio, donde la resolución del embarazo predominante en todos los tipos de TRF fue la cesárea; los únicos dos abortos fueron una paciente con TRFH y otra con TRF combinada. Se registraron 5 embarazos gemelares, tres de gestantes con TRFH (n=93) y dos gestantes con TRF combinadas (n= 64), sin embargo, en el grupo de TRFH fallecen 3 fetos (2 óbitos y 1 aborto) y en el grupo de TRF combinada 2 fetos (1 óbito y 1 aborto).

La edad gestacional de resolución predominante fue la de 37 a 39 semanas (70,40%= 157 casos), siendo predominante en todos los tipos de TRF, con mayor porcentaje en el grupo de las doble hereditaria (15/17). El motivo de la interrupción más frecuente fue el feto maduro (55,61%= 124 casos), la cual fue más frecuente entre las gestantes con SAF (33/49), seguidas de aquellas con TRF combinadas (37/64).

Del total de RN vivos (n=218), el sexo masculino fue más frecuente en todos los tipos de TRF, registrando el mayor porcentaje en aquellas con TRF doble hereditaria (16/17) y combinadas (47/62). En cuanto al peso al nacer, el mayor promedio

Tabla 5. Caracterización de resultados perinatales en las gestantes con trombofilias (N= 218). Consulta de Medicina Interna del Embarazo, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo. Enero 2019-diciembre 2023

Trombofilias	SAF		Hereditaria		Combinada		Doble hereditaria		Total
	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
Resolución del Embarazo									
Cesárea	49	100	89	98,89	61	98,39	17	100	216 (99,08)
Aborto	0	0	1	1,11	1	1,61	0	0	2 (0,92)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	
Edad gestacional a la resolución									
< 33	2	4,08	2	2,15	2	3,12	0	0	9 (4,12)
33 – 36	14	28,57	20	21,51	19	29,69	2	11,76	55 (25,23)
37 – 39	33	67,35	68	73,11	41	64,06	15	88,24	157 (72,02)
Motivo de la interrupción									
Feto maduro	33	67,35	45	48,39	37	57,81	9	52,94	124 (56,88)
A término	5	10,20	11	11,83	9	14,06	6	35,29	31 (14,22)
Síndrome HELLP	1	2,04	11	11,83	4	6,25	1	5,88	17 (7,80)
Síndrome HELLP/SFA	6	12,24	6	6,45	2	3,13	0	0	14 (6,42)
Oligoamnios	1	2,04	6	6,45	3	4,69	0	0	10 (4,58)
Pre eclampsia	1	2,04	2	2,15	3	4,69	1	5,88	7 (3,21)
CFR	0	0	4	4,30	0	0	0	0	4 (1,83)
CFR + RPM	2	4,08	1	1,08	0	0	0	0	3 (1,37)
Óbito fetal	0	0	2	2,15	1	1,56	0	0	3 (1,37)
Aborto	0	0	1	1,08	1	1,56	0	0	2 (0,92)
RPM	0	0	2	2,15	0	0	0	0	2 (0,92)
Total	49	100	93	100	64	100	17	100	
Sexo RN									
Femenino	24	48,98	31	34,44	15	24,19	1	5,88	71(32,57)
Masculino	25	51,02	59	65,56	47	75,81	16	94,12	147(67,43)
Total	49	100	90	100	62	100	17	100	
Trombofilia	SAF		Hereditaria		SAF + Hereditaria		Hereditaria + Hereditaria		
Peso $\bar{X} \pm DE$	2965 ± 602,4		2844,6 ± 536,5		2880,3 ± 596,3		3133,8 ± 297,6		
Mediana (rango)	3210 (1230 – 3560)		2915 (1230 – 3450)		3070 (960 – 3450)		3250 (2335 – 3420)		
Coef de variación	20%		19%		21%		9%		
Talla $\bar{X} \pm DE$	47,6 ± 3,25		47,6 ± 3,29		47,8 ± 4,15		48,8 ± 2,16		
Mediana (rango)	49 (40 – 52)		49 (35 – 52)		49 (33 – 54)		49 (46 – 54)		
Coef de variación	7%		7%		9%		4%		

(Síndrome HELLP/SFA: Síndrome HELLP con Sufrimiento Fetal Agudo; CFR: Crecimiento fetal restringido; RPM: Ruptura Prematura de Membranas)

lo registraron aquellos RN productos de madre con TRF doble hereditaria, sin diferencias significativas según los grupos en estudio ($P > 0,05$). De la talla al nacer, fueron también los productos de madres con TRF doble hereditaria quienes registraron el mayor promedio, sin diferencias significativas según los grupos en estudio ($P > 0,05$).

Tabla 6. Tipo de trombofilias según la cantidad de pérdidas gestacionales (N=218). Consulta de Medicina Interna del Embarazo, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, Valencia, estado Carabobo. Enero 2019-diciembre 2023

Número de abortos	0		1 - 2		≥3		Total		Mediana (rango)
Hereditarias	f	%	f	%	f	%	f	%	
MTHFR A1298C HET	1	1,11	22	24,44	8	8,89	31	34,44	2 (0 - 4)
MTHFR C677T HET	3	3,33	9	10	13	14,44	25	27,78	3 (0 - 5)
MTHFR C677T HOM	1	1,11	11	12,22	3	3,33	15	16,67	2 (0 - 3)
Mutación G20210A HOM	2	2,22	8	8,89	0	0	10	11,11	1,5 (0 - 2)
FACTOR V L HOM	4	4,44	2	2,22	1	1,11	7	7,78	0 (0 - 3)
F V L HET	0	0	2	2,22	0	0	2	2,22	1 (1 - 1)
Total	11	12,22	54	60	25	27,78	90	100	2 (0 - 5)
Combinadas SAF + Hereditaria	f	%	f	%	f	%	f	%	Mediana (rango)
SAF β-2 + C677T HET	4	6,45	6	9,68	7	11,29	17	27,42	1 (0 - 5)
SAF + A1298C HOM	5	8,06	5	8,06	3	4,84	13	20,97	1 (0 - 4)
SAF + C677T HET	0	0	10	16,13	2	3,23	12	19,35	2 (1 - 3)
SAF + C677T HOM	1	1,61	4	6,45	1	1,61	6	9,68	1,5 (0 - 4)
SAF + A1298C HET	0	0	3	4,84	3	3,84	6	9,68	2,5 (2 - 4)
SAF β-2 + A1298C HOM	0	0	5	8,06	0	0	5	8,06	2 (1 - 2)
SAF β-2 + C677T HOM	1	1,61	0	0	2	3,23	3	4,84	3 (0 - 3)
Total	11	17,74	33	53,23	18	29,03	62	100	2 (0 - 5)
Doble Hereditaria	f	%	f	%	f	%	f	%	Mediana (rango)
C677T HET + F II HET	3	17,65	8	47,06	1	5,88	12	70,59	2 (0 - 3)
C677T HET + A1298C HET	1	5,88	3	17,65	0	0	4	23,53	2 (0 - 2)
Mutación 20210A HET+C677T HET+A1298C HOMO	0	0	1	5,88	0	0	1	5,88	2
Total	4	23,53	12	70,59	1	5,88	17	100	2 (0 - 3)

(SAF β-2: Síndrome Anti-Fosfolípido diagnosticado por β-2-glicoproteína-1 - HET: Heterocigoto - HOM: Homocigoto)

Entre las pacientes con TRFH (n=90) predominaron aquellas que tenían 1 y 2 abortos (60%= 54 casos), predominando aquellas con el gen MTHFR A1298C heterocigota (22/54); de las pacientes con 3 o más abortos (25 casos) fueron más frecuentes aquellas que presentaron el gen MTHFR C677T heterocigota (13/25); se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de gen de las

TRF heredadas y la cantidad de abortos ($X^2=29,99$; 10 gl; $P=0,0009$) y también se registró una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas según el tipo de gen mutado entre las hereditarias ($KW = 14,41$; $P= 0,0132 < 0,05$), siendo la MTHFR C677T heterocigota quien registró la mayor mediana de abortos.

De las pacientes con TRF combinadas (SAF + hereditaria) ($n=62$) de las que tenían 3 o más abortos (18 casos) las SAF B2 + C677T heterocigota fueron las que predominaron (7/18), de aquellas con 1 y 2 abortos predominaron las SAF + C677T heterocigota (10/33); se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de TRF combinadas y la cantidad de abortos ($X^2=21,23$; 12 gl; $P=0,0472$); sin embargo, no se encontró una diferencia entre la cantidad de abortos ($KW= 5,54$; $P\text{-valor} = 0,4771 > 0,05$).

De las pacientes con TRF doble hereditaria ($n=17$), fueron las de C677T heterocigota + Factor II Heterocigota quienes registraron entre 1 y 2 abortos (8/12), así como 3 o más abortos (1 casos). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de TRF doble hereditaria y la cantidad de abortos ($X^2=0,83$; 4 gl; $P=0,9349$) tampoco se registró una diferencia en cuanto a la cantidad de abortos ($KW=0,23$; $P=0,8904$).

DISCUSIÓN

Las TRF generalmente se relacionan con eventos obstétricos adversos y pérdidas recurrentes del embarazo. Aunque no se ha establecido una relación causal directa entre todos los casos de TRF y estos eventos, pudieran originarse por trombosis en la circulación útero-placentaria, lo que provoca inflamación e insuficiencia placentaria.

Partiendo del objetivo principal de esta construcción teórica, se exploran las características de las pacientes con TRF y seguidamente se profundiza sobre las complejas relaciones entre los tipos de TRF y la PGR, evaluando de igual forma las implicaciones médicas y obstétricas que esta realidad puede involucrar. A través de una exhaustiva revisión de la literatura y el análisis de datos clínicos, se han desentrañado patrones y arrojando luz sobre posibles estrategias de atención.

Los resultados aquí expuestos no son solo datos fríos en una página. Son esperanzas, oportunidades y desafíos. Ofrecen perspectivas valiosas para los médicos que enfrentan a diario a mujeres con PGR. También señalan caminos para futuras investigaciones, multiplicando las hipótesis y las interrogantes, pero eso es lo que hace que la ciencia sea tan apasionante.

En el presente estudio el tipo de TRF más frecuente fue la hereditaria (41,28%= 90 casos), de las cuales el más expresado fue el polimorfismo del gen o genotipo

MTHFR A1298C heterocigoto (34,44%) seguidas del polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto (27,78%). En este sentido, Chacín y col. (75), en su artículo original, evaluaron la distribución de los polimorfismos genéticos en MTHFR C677T y A1298C en la población venezolana, encontrando mayor frecuencia genotípica de heterocigotos para el polimorfismo MTHFR C677T en la población general venezolana, con excepción del grupo caucásico. El polimorfismo MTHFR A1298C en el 70% de la población de estudio es homocigoto de tipo salvaje, hallando una baja frecuencia de homocigoto mutado coincidiendo parcialmente con lo encontrado en el presente estudio.

Por su parte, Abi-Saab y col. (76), evidenciaron una alarmante cantidad de mujeres estudiadas para TRFH, representando un tercio del total de las mujeres incluidas en el estudio. De igual modo, Hwang y col. (27) evaluaron el impacto de los polimorfismos de los genes MTHFR C677T y A1298C en el riesgo de PGR en una población coreana, encontrando que la distribución del genotipo MTHFR C677T y A1298C en pacientes con PGR no difirió significativamente de las pacientes de control. Si bien la TRF se ha aceptado como una etiología del AE recurrente, los hallazgos del estudio mencionado sugieren que ambos polimorfismos no son determinantes principales del desarrollo de PGR en mujeres coreanas.

En concordancia con lo anterior, Abi-Saab y col. (76) mostraron que las pacientes estudiadas poseían al menos una de las siguientes trombofilias: mutación del FVL (n=29), mutación del FII (n=15), DPC (n=4), DPS (n=16), déficit de Anti-III (n=3), estos tres últimos, no fueron considerados en el presente estudio ya que no están disponibles en el contexto local. Por su parte, Nacea y col. (77) en los estudios histopatológicos (HP) y/o inmunohistoquímicos (IHC) placentarios revelaron cambios significativos, mostrando mayor severidad en las placentas de pacientes con mutación homocigótica del gen FVL y mutación doble heterocigótica del gen FVL/FII. En este sentido, se hace visible que el FVL y la mutación de FII son sumamente importantes en la patogénesis de las trombofilias durante el embarazo, sin embargo, no fue lo mayormente encontrado en el presente estudio. Bien vale pena destacarse que, en personas no embarazadas la presencia de la trombofilia hereditaria aumenta el riesgo de trombosis 25 veces. En las embarazadas el riesgo es mayor, sin embargo, ya que la existencia de antecedentes personales y familiares de trombosis ejercen una influencia considerable.(78)

En segundo lugar, se encontraron las TRF combinadas (SAF + hereditaria) (28,44%), de las cuales fueron más frecuente las combinaciones SAF B2 GPI I + polimorfismos genéticos MTHFR C677T heterocigota (27,42%= 17 casos), seguida de la combinación SAF + polimorfismos genéticos MTHFR A1298C homocigoto (20,97%= 13 casos) y la combinación SAF + polimorfismos genéticos MTHFR C677T heterocigota (19,35%= 12 casos). Este tipo específico de hallazgo representa un verdadero desafío para su comparación con la literatura especializada, pues

este tipo de presentación no ha sido reportada y representa el germen para su profundización en la realización de investigaciones futuras, donde intervengan otros métodos genéticos que ayuden a explicar este comportamiento.

En tercer lugar, se presentaron aquellas pacientes con SAF (22,48%= 49 casos), diagnosticadas mediante IgM (75,51%), esto coincide con lo encontrado por Durán y Calle (79) quienes reportaron un 26,5% de presencia de SAF en pacientes con abortos recurrentes (22 casos). Sin embargo, difiere con lo encontrado por Abi-Saab y col. (76) quienes reportaron mayor frecuencia de SAF (n=88). Asimismo, lo encontrado en el presente estudio difiere significativamente con lo reportado por Gutiérrez y Font (13) quienes reportaron que la trombofilia más frecuente fue la adquirida: SAF en 39,5% (32 casos), seguida de DPS (35,8%= 29 casos) y DPC (30,8%=25 casos). Villamizar y col. (38), por su parte, encontraron que la alteración más frecuente fue la presencia de anticuerpos antifosfatidilserina elevados (23 casos= 26,4 %) y los Anti β 2 GPI (20 casos=22,9 %), ambos vinculados al SAF

Las trombofilias dobles hereditaria se presentaron en menor proporción (7,80%= 17 casos) de las cuales predominaron aquellas con genotipo MTHFR C677T heterocigoto + FII heterocigoto (12 casos). Ante esto, vale la pena mencionar lo reportado por Hasbún y Conte (14) donde se observaron ocho pacientes con TRF aislada (tres casos de deficiencia PS, dos casos de deficiencia PC, dos casos de FVL y un caso de genotipo MTHFR C677T. Tres pacientes presentaron TRF combinada: dos casos del genotipo MTHFR C677T + FVL y un caso del genotipo MTHFR C677T + deficiencia PS + FII, aunque no existe coincidencia en cuanto a la tipología específica de las TRF, vale la pena destacar el hallazgo de coexistencia de 3 TRFH. De igual forma, Nacea y col. (77) del grupo de pacientes con TRF, de las pacientes con TRF de alto riesgo (12,5%= 5 casos) fueron más frecuentes aquellas con mutación del gen FVL/FII de estado doblemente heterocigoto (3 casos) que aquellas con FVL homocigoto (2 casos); De aquellas con TRF de bajo riesgo (87,5%= 35 casos) fueron más frecuentes aquellas con doble hetero/homocigótica MTHFR y mutación del FII (23 casos), seguidas de aquellas con mutación heterocigótica del gen FVL (10 casos), mutación heterocigótica del gen FII (2 casos).

En cuanto a las características epidemiológicas de las pacientes estudiadas, se registró una edad promedio de 32,93 años \pm 7,08, con una mediana de 33 años (rango de 15 a 45 años), lo que guarda cierta similitud con lo encontrado por Orrego (80) donde la edad media de las pacientes fue de 30,2 \pm 4,3 años; lo reportado guarda relación con lo encontrado por Gutiérrez y Font (13) quienes registraron un promedio de edad de 34.5 años; Hwang y col. (27) reportaron un promedio de edad de 34,8 \pm 4,1. De igual forma, Durán y Calle (77) encontraron que eran más frecuentes aquellas mujeres con edades mayores a 30 años (54,2%= 45 casos), seguidas de aquellas con 20 a 30 años (39,8%).

En contraste, lo reportado en el presente estudio fue mucho mayor a lo encontrado por Hasbún y Conte (14) quienes reportaron predominio de pacientes jóvenes, con edad promedio de 29 años, de nivel cultural alto y con baja paridad (siete primigestas, dos multíparas de uno y dos multíparas de dos). Por su parte, el promedio reportado por Reyes y col. (23) fue mucho menor con media de 27 años y por último, Villamizar y col. (38) reportan una media de edad fue $24,5 \pm 7,6$ años. En este sentido, se deja ver que cada vez son más los autores que contemplan la edad avanzada de los padres como factor de riesgo de alteraciones cromosómicas, que explicarían gran parte de las pérdidas recurrentes del embarazo idiopáticas.

Un predominante 86,24% de las pacientes tenía antecedente de abortos, siendo la característica más frecuente en todos los tipos de trombofilias. Mayormente presentaron entre 1 y 2 abortos (58,72%), de las cuales la mayor proporción fue de aquellas que tenían doble hereditaria (12/17), seguida de aquellas con trombofilia hereditaria (54/90). En este sentido, Orrego (80) reportó que el antecedente con 2 abortos en un porcentaje predominante (78%), seguido de las pacientes con 3 abortos referente al 20% y por último, las pacientes con 4 abortos con una tasa de solo el 2%. En este sentido, la PGR es un desafío multifactorial que requiere una evaluación integral y un enfoque personalizado, donde la investigación continua y la atención médica especializada son esenciales para ayudar a las parejas a superar este obstáculo y lograr un embarazo exitoso (81). Por su parte, Villamizar y col. (38), reportan una proporción mucho más baja de pérdidas gestacionales, en 26,4% (23 casos) de las pacientes habían experimentado muertes fetales en dos o más ocasiones.

El tratamiento con mayor frecuencia de prescripción fue Enoxaparina de 80 mg + Prednisona 5 mg + ASA 81 mg con un 30,73% (67 casos), siendo el más prescrito entre las gestantes con SAF (65,31%) y combinada (56,45%). El segundo tipo de tratamiento fue el Enoxaparina 80 mg + AAS 81 mg (63 casos), predominando entre las gestantes con trombofilia doble hereditaria (70,59%) y hereditaria (54,44%). Al respecto Llaguno y col. (35) afirman que el tratamiento del SAF trombótico es la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, uso de AAS y heparina, aunque existen controversias al respecto, difiriendo sustancialmente con lo encontrado en el presente estudio. Por su parte, Abi-Saab y col. (76) sobre las mujeres que refirieron diagnóstico de alguna trombofilia, un 62,7% utilizó heparina en alguno de sus embarazos coincidiendo con el presente estudio. Al respecto, Nacea y col. (77) reportaron que todas las pacientes con diagnóstico de trombofilias de alto riesgo fueron tratadas según las guías, con enoxaparina en dosis profiláctica, 4000 UI/24 h, mantenida durante todo el embarazo y seis semanas postparto. Asimismo, Altomare y col. (82) afirmaron que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante el embarazo permitió partos a término y un embarazo adicional sin complicaciones.

Adicionalmente, Branch y Lim (37), exponen en su trabajo, que un problema clínico particularmente desconcertante es el manejo del embarazo en pacientes con SAF con malos resultados del embarazo a pesar del tratamiento con heparina más LDA. El mejor manejo de estos llamados casos obstétricos “refractarios” es incierto. Tanto las guías de tratamiento estadounidenses, como las europeas, reconocen que se han usado glucocorticoides, hidroxcloroquina e inmunoglobulina intravenosa en casos refractarios, pero las guías estadounidenses recomiendan no usar prednisona.(37) Por su parte, Padrinos y Gangaraju (83); exponen que si bien existen pautas para la trombotprofilaxis durante el embarazo y el posparto en mujeres con TRF, algunos médicos han adoptado HBPM para el tratamiento debido al presunto beneficio de la anticoagulación, extrapolando de estudios en pacientes con SAF.

De igual forma, Clavijo y col. (84) destacan que en el tratamiento del SAF destaca el uso de hidroxcloroquina, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antioxidantes e incluso el vino. Las dosis profilácticas son más bajas, la practica más común es la antiagregación plaquetaria con dosis bajas de AAS de 75 a 150 mg en 24 horas. Sin embargo, este tratamiento es controvertido, especialmente en el uso de AAS a dosis bajas como profilaxis primaria, aunque se ha demostrado su eficacia comparable a la anticoagulación en dosis moderadas después de eventos tromboticos.

Contrariamente, Quenby y col. (85) en el estudio ALIFE 2, partieron de que la terapia anticoagulante podría reducir el número de abortos espontáneos y los resultados adversos del embarazo en mujeres con pérdida recurrente de embarazos y trombofilia hereditaria. La HBPM no resultó en mayor frecuencia de nacidos vivos en mujeres que tuvieron dos o más pérdidas de embarazos y trombofilia hereditaria confirmada. No recomiendan el uso de HBPM en mujeres con pérdida recurrente del embarazo y trombofilia hereditaria, desaconsejan la detección de trombofilia hereditaria en mujeres con PGR.

Las complicaciones médicas se presentaron en un 71,56% predominando en todos los grupos de TRF; donde la hipertensión fue la más frecuente (52,29%) la cual se presentó en mayor proporción entre aquellas gestantes con TRF doble hereditaria (11/17), combinadas (33/62) y hereditaria (47/90). El segundo tipo de complicación médica fue la PE (23,39%). Estos resultados descritos son congruentes con los hallazgos reportados por Khan y col. (12) en el que las hemorragias y los trastornos hipertensivos son importantes factores que contribuyen a las muertes maternas en los países en desarrollo. Los hallazgos respaldan la importancia de una atención obstétrica integral y personalizada. La identificación temprana de factores de riesgo, la educación de las pacientes y la colaboración interdisciplinaria entre obstetras, médicos internistas, reumatólogos, hematólogos y otros especialistas para reducir la morbimortalidad materna.

Las complicaciones obstétricas se presentaron en un 1,83% (4 casos), siendo el óbito fetal lo más frecuente (3 casos): 2 de trombofilia hereditaria y otro de combinada. Y en cuanto a las complicaciones posteriores al embarazo se presentaron en un 19,72% (43 casos), siendo la mayor proporción de aquellas gestantes con SAF (16/49) y con TRF doble hereditaria (4/17). La complicación posterior al embarazo más frecuente fue el síndrome HELLP (15,14%= 33 casos). Coincidiendo con lo reportado por Sánchez y Zafra (86) quienes exponen que estos trastornos han sido relacionados con un gran número de complicaciones obstétricas, tales como la presencia de anomalías cromosómicas, el desarrollo de malformaciones congénitas, la PE, el aborto recurrente, la restricción en el crecimiento intrauterino y la génesis de mortinatos.

Por su parte, Nacea y col. (77). reportaron que, en embarazos posteriores, sólo una paciente desarrolló una forma leve de PE que resultó en un buen resultado final materno y neonatal (parto prematuro tardío iatrogénico a las 35 semanas de amenorrea). El resto de las cuatro pacientes con TRF de alto riesgo evidenciaron una evolución gestacional sin incidencias. Rout, Goyal y Singhal (87) de igual forma exponen que otras complicaciones relacionadas con el embarazo en pacientes con SAF incluyen PE, sufrimiento fetal, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria, DPP y síndrome HELLP.

La resolución del embarazo predominante en todos los tipos de TRF fue la cesárea con un 99,08% (216 casos), solo se registraron 2 abortos. En este sentido, contradice lo expresado por Hasbún y Conte (14) ya que reportaron mayor frecuencia de partos vaginales en comparación con las cesáreas (6 a 5). La edad gestacional de resolución predominante fue la de 37 a 39 semanas (70,40%), siendo la edad predominante en todos los tipos de TRF. En el presente estudio, el motivo de la interrupción predominante fue el feto maduro (55,61%), siendo más frecuente entre las gestantes con SAF (33/49), seguidas de aquellas con TRF combinadas (37/64). Al respecto, Hasbún y Conte (14) encontraron que los partos fueron a término (edad gestacional promedio 38 ± 2 sem), resuelto de acuerdo a la evolución propiamente obstétrica.

Del total de RN vivos, el sexo masculino fue más frecuente (67,43%= 147 casos) en todos los tipos de trombofilias, registrando el mayor porcentaje en aquellas con trombofilias doble hereditaria (16/17) y combinadas (47/62). En cuanto al peso al nacer, todos los tipos de TRF registraron promedios por encima de los 2500 g, siendo el mayor promedio el registrado por aquellos RN productos de madre con TRF doble hereditaria, sin diferencias significativas según los grupos en estudio ($P > 0,05$). Lo encontrado coincide con lo reportado por Hasbún y Conte (14) quienes encontraron que todos los RN fueron adecuados para su edad gestacional y evolucionaron normalmente, con peso promedio 3343 g (rango 2820-3750 g).

Lo encontrado en el presente trabajo investigativo, contradice lo expuesto en otros estudios, donde se indica que las coagulopatías de origen hereditario, causales del tromboembolismo en el estado gestacional de la mujer, se encuentran asociadas al incremento del riesgo de mortalidad y morbilidad, tanto perinatal como materna, donde en un evento tromboembólico llega a incrementarse en 2-4 veces para mortalidad fetal y 8-10 veces más para mortalidad materna en cualquier de las fases gestacionales en las que se encuentre la paciente. Así mismo los autores afirman que esta patología se relaciona con el déficit del crecimiento y desarrollo intrauterino, así como la PE (88,89).

En lo correspondiente a la cantidad de abortos según el tipo de trombofilias, se pudo precisar que de las TRFH, las más abortadoras fueron aquellas con polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto; encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de gen de las TRFH y la cantidad de abortos ($P < 0,05$) y también se registró una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas según el tipo de gen mutado entre las hereditarias ($P < 0,05$), siendo el polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigota quien registró la mayor mediana de abortos. Coincidiendo con lo reportado por Sah y col. (90) quienes observaron una asociación significativa entre el polimorfismo MTHFR C677T y el número de pérdidas ($p < 0,05$) concluyendo que el riesgo del polimorfismo aumentó con el aumento del número de pérdidas. Observándose una variación significativa en el genotipo MTHFR C677T con el número de pérdidas. Por el contrario, Hwang y col. (27), no observaron diferencias significativas en la distribución genotípica de los genotipos MTHFR C677T y A1298C entre pacientes con pérdidas recurrentes y aquellas que no.

En este sentido, Liu y col. (91), indican estar en relación con los resultados de esta investigación en la que las mujeres con mutación gen del FVL, FII, deficiencia de PS tenían un mayor riesgo de desarrollar PGR. Al respecto, Sánchez y Zafra (86) enfatizan que el polimorfismo del gen MTHFR se manifiesta por variantes con genotipo homocigoto (677TT) o heterocigoto (C677T), que dan lugar a que la enzima sea termolábil y se reduzca su actividad, lo que puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de la homocisteína. El riesgo de padecer TRF en los heterocigotos es mucho menor que en los homocigotos. En este sentido, representa la causa más frecuente de hiperhomocisteinemia, factor de riesgo para enfermedad coronaria y predisponente a sucesos trombóticos y por ende la pérdida fetal.

De aquellas pacientes con TRF combinada (SAF + hereditaria) las más abortadoras fueron SAF β 2GPI I + genotipo MTHFR C677T homocigota, seguida de aquellas con SAF + genotipo MTHFR A1298C heterocigota y de las pacientes con trombofilia doble hereditaria, las más abortadoras fueron las de genotipo MTHFR C677T heterocigoto + FII heterocigoto. Al respecto vale la pena destacar lo

encontrado por Hwang y col. (27) quienes observaron una asociación significativa entre la mutación del genotipo MTHFR A1298C y los abortos recurrentes, pero no con el genotipo MTHFR C677T.

El estudio corrobora estos hallazgos al identificar una asociación significativa entre la presencia de trombofilias y las pérdidas gestacionales recurrentes, pues de los hallazgos encontrados se corresponden a lo mencionado en el estudio de Ziakas y col. (88) los cuales respaldan la relación entre la presencia de TRF y PGR. Estos resultados permiten destacar la relevancia clínica de abordar las TRF en el contexto obstétrico principalmente en mujeres con antecedentes de AC y/o AE. (92, 93)

De igual forma, la comprensión de la patología subyacente es fundamental para prevenir y manejar las complicaciones tromboembólicas en mujeres embarazadas. La detección temprana y el enfoque multidisciplinario son esenciales para mejorar los resultados maternos. Asimismo, a partir de lo encontrado en el presente estudio se hace patente que la prueba de trombofilia hereditaria debería considerarse como obligatoria en mujeres con antecedentes de pérdidas gestacionales recurrentes.

TROMBOFILIAS Y SU IMPACTO EN LA SALUD MATERNA Y FETAL

Se configuró un conjunto de premisas de orden conceptual interrelacionadas, definiciones y proposiciones que presentan un punto de vista sistemático de los fenómenos mediante la especificación de relaciones entre variables, con el propósito de explicar y predecir los mismos. Se hizo uso de los elementos discursivos emergentes de la investigación, resignificando cada una o un conjunto de ellas, desde la comprensión del fenómeno en estudio, aportando un discernimiento útil y creativo, donde se propuso trascender más allá de la reducción del pensamiento, llevando a cabo actos de pensamiento ordenados según la lógica de la experiencia.

Surgen así tres premisas generadas a partir del tejido de la red de los hallazgos del presente estudio que emergen de los encuentros con las gestantes, como participantes de esta realidad y que permitieron descomponer el problema estudiado o fenómeno en partes más pequeñas para comprender sus causas, naturaleza y efectos.

Primera premisa teórica

El estudio de la pérdida gestacional recurrente (PGR) representa un verdadero desafío para la medicina reproductiva debido a que en la mayoría de los casos no es posible identificar la causa.

A pesar que hasta la fecha se han realizado esfuerzos importantes para llegar al establecimiento de un consenso sobre su diagnóstico y tratamiento, la PGR sigue siendo un verdadero desafío para la medicina reproductiva. En la mayoría de los casos no es posible determinar la causa y hasta la fecha no existe un consenso para llegar al establecimiento del diagnóstico y tratamiento. Se carece de consenso en la definición de pérdida recurrente, pues algunos autores la definen como la pérdida de tres embarazos consecutivos, no necesariamente intrauterino.

Paralelo a esto, la presencia de TRFH o TRFA, pueden incidir de forma notable en los cambios del sistema hemostático materno, lo que predispone a la madre a un riesgo incrementado de eventos trombóticos, aumentando exponencialmente el riesgo a abortos a repetición. Al respecto, como producto de una revisión de los consensos establecidos por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) terminan por definirla como dos o más pérdidas del embarazo clínicamente comprobado y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) establece que implica pérdidas gestacionales repetidas, independientemente de su ubicación anatómica, sin emitir recomendaciones respecto de su número o factor necesario para considerarla recurrente.

Hasta la fecha no existe una definición unificada de la pérdida recurrente del embarazo. El término recurrente varía según diferentes autores y consensos. En la mayoría de las pacientes no logra identificarse su origen. Es importante considerar la edad gestacional, pues es similar en diversos casos de pérdida recurrente del embarazo. Se han identificado como factores de riesgo: antecedentes de pérdidas gestacionales previas y edad materna avanzada; sin embargo, también debe considerarse el desenlace o finalización del embarazo previo y la edad gestacional, pues ésta tiende a recurrir en casos subsecuentes de pérdidas gestacionales. Las causas más frecuentes son: anomalías genéticas, uterinas, inmunológicas, infecciosas y endocrinas, además de estilo de vida, exposición a sustancias tóxicas, factor masculino y aspectos psicológicos.

Cada vez son más los autores que contemplan la edad avanzada de los padres como factor de riesgo de alteraciones cromosómicas, que explicarían gran parte de las pérdidas recurrentes del embarazo idiopáticas. De allí la importancia que adquiere el examen físico integral, el cual debe incluir la exploración física minuciosa, con especial atención a los signos de endocrinopatía (hirsutismo, galactorrea o hiperprolactinemia, SOP, etc.) y anormalidades en los órganos pélvicos (malformaciones uterinas, laceraciones cervicales, etc.). Asimismo, para la evaluación inicial de mujeres con PGR se sugiere además el estudio para anomalías genéticas fetales y entre los padres, enfermedades endocrinas, anomalías uterinas, TRFH, TRFA, infecciones y factores ambientales.

Por ello la PGR, siendo un desafío complejo y multifactorial en el campo de la medicina reproductiva, lo que implica que la evaluación exhaustiva de ambos padres es crucial para determinar la causa y guiar el tratamiento, con un enfoque personalizado, donde la investigación continua y la atención médica especializada son esenciales para ayudar a las parejas a superar este obstáculo y lograr un embarazo exitoso.

Segunda premisa teórica

Las trombofilias hereditarias más frecuentes en la población venezolana son los polimorfismos del gen MTHFR C677T y A1298AC y a nivel mundial son la mutación del FVL y FII.

La TRF es una anomalía de la coagulación que incrementa el riesgo de trombosis (formación de trombos en los vasos sanguíneos), que refleja desequilibrios en la cascada de la coagulación y en el sistema de anticoagulación/fibrinolítico. Las TRF pueden ser TRFH o TRFA, las primeras se deben a deficiencias de anticoagulantes naturales (AT-III, PC y PS), incremento en los valores de homocisteína y cambios en el fibrinógeno y los factores de coagulación. Las segundas, son resultado secundario a patologías como enfermedades autoinmunes (como el SAF), trauma o malignidad.

La frecuencia de TRF en la gestación es hasta seis veces mayor que en la población general, tomando en cuenta que la gestación es un estado hipercoagulable y protrombótico, con factores coagulantes aumentados (Von Willebrand, Factor VIII, FVL y Fibrinógeno) y con niveles disminuidos de anticoagulantes naturales (reducción de la PS, resistencia aumentada a la anticoagulación de la PC), cambios que se asocian al estasis venoso progresivo hasta el término y a la injuria endotelial de vasos pelvianos que ocurre periparto.

Las TRFH incrementan el riesgo de aborto, asfixia perinatal y muerte fetal anteparto con descripción de cambios histopatológicos placentarios característicos como trombosis vellositaria y villítis. Aparte de las TRF, hay numerosos factores extrínsecos que aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos y cambios histopatológicos placentarios de trombosis vellositaria y villítis en el embarazo como la obesidad, cirugía, hábito tabáquico, malignidad y la presencia de AAF.

Las mutaciones de la enzima MTHFR (los polimorfismos más importantes en la práctica clínica son MTHFR C677T y A1298AC), principalmente las homocigotas que dan mayor inactividad de la enzima en comparación con las heterocigotas, juegan un rol importante en la génesis de complicaciones. En este sentido, los polimorfismos del gen de la MTHFR C677T y A1298AC se han relacionado a distintos

tipos de resultado perinatal adverso incluyendo abortos, parto pretérmino, síndromes de mala adaptación placentaria, alteración de las pruebas de bienestar fetal anteparto y muerte fetal anteparto con aumento de hasta 6 veces de pérdida gestacional recurrente en pacientes con presencia de estas mutaciones. El riesgo de resultado perinatal adverso de las TRFH con cambios histopatológicos placentarios severos se incrementa en presencia de otros factores como el hábito tabáquico. Entre las TRFH presentes en la gestación se cuentan, además, la mutación del FVL y la mutación del FII siendo las más estudiadas y frecuentes en la población mundial.

Al analizar el FVL se detecta que:

- Aumenta la resistencia a la PC activada, lo que predispone a la formación de coágulos sanguíneos.
- Es más común que otras TRFH.
- Tiene un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
- Durante el embarazo, el riesgo de trombosis aumenta debido a los cambios hormonales y la estasis venosa.
- Puede afectar la placenta y comprometer el flujo sanguíneo al feto.

En este mismo orden de ideas, la mutación del FII:

- Aumenta los niveles de protrombina, favoreciendo la coagulación.
- Menos común que el FVL, pero sigue siendo relevante.
- Aumenta el riesgo de trombosis venosa y arterial.
- Durante el embarazo, se asocia con mayor riesgo de preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta y retraso del crecimiento intrauterino.

El FVL y la mutación del FII son sumamente importante en la patogénesis de las TRF durante el embarazo. En personas no embarazadas su presencia aumenta el riesgo de trombosis. En mujeres embarazadas el riesgo es mayor, sin embargo, también se ve influenciado por la existencia de antecedentes personales y familiares de trombosis. Además de esto, hay que precisar que en el estudio de la paciente con PGR debe incorporarse la realización de la determinación de los polimorfismos genéticos MTHFR C677T y A1298C al ser los más frecuentes en la población venezolana y en la estudiada en la presente investigación. El tratamiento debe ser individualizado, considerando la historia clínica y los riesgos para la madre y el feto.

Tercera premisa teórica

El estudio y tratamiento apropiado de las pacientes con PGR tiene implicaciones médicas y obstétricas significativas durante la gestación.

El estudio de las PGR y su relación con las TRF es de suma relevancia. Estas condiciones afectan a un número significativo de mujeres en edad reproductiva y pueden tener consecuencias médicas y obstétricas importantes. Al profundizar en esta investigación, se busca caracterizar y comprender mejor estas patologías, lo que permitirá implementar estrategias preventivas y de manejo más efectivas. Además, al conocer su comportamiento actual en nuestra población, podremos adaptar las prácticas clínicas y mejorar los resultados materno-fetales. En última instancia, este estudio contribuye a una atención más informada y personalizada durante el embarazo, reduciendo la morbimortalidad y mejorando la calidad de vida de las mujeres afectadas.

Para ello hay que tener presente las implicaciones tanto para la salud de la madre como para la salud del feto, que orienten la atención médica, adaptar las prácticas clínicas, implementar estrategias preventivas y brindar una atención personalizada durante el embarazo. Este conocimiento contribuirá a reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de las mujeres afectadas.

Entre las implicaciones médicas se cuentan las siguientes:

- Este evento conduce a un mayor riesgo de trombosis. Las mujeres con TRFH, tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Durante el embarazo, este riesgo se incrementa debido a los cambios hormonales y la estasis venosa.
- Existen mayores complicaciones maternas, ya que las trombosis pueden afectar la placenta y comprometer el flujo sanguíneo al feto. Esto puede resultar en PE, DPP y otras complicaciones graves para la madre.
- Se hace necesario en consecuencia el manejo antitrombótico con AAS, HBPM en el caso de TRFH y asociar a estas el uso de esteroides como la prednisona cuando exista el diagnóstico de SAF y el seguimiento permanente durante el embarazo y el posparto para prevenir eventos trombóticos, considerando la historia clínica, los antecedentes familiares y la evaluación de riesgo-beneficio para la madre y el feto.

Desde el punto de vista obstétrico, es importante tener presente lo siguiente:

- La pérdida gestacional recurrente, asociadas a las TRF tienen su origen en

la formación de coágulos en la placenta que puede afectar la nutrición y oxigenación del feto, aumentando el riesgo de abortos espontáneos. Estas complicaciones trombóticas pueden desencadenar un parto prematuro, lo que afecta la salud del feto y/o el recién nacido.

- Se hace imprescindible la monitorización y una vigilancia estrecha para detectar cualquier alteración en el bienestar fetal, ante el mayor riesgo de PE, DPP y retraso del crecimiento intrauterino.
- El estudio de las TRF y su relación PGR es un campo de investigación crucial en la medicina reproductiva. Surgen así, como producto de esta investigación una serie de aristas que permitan profundizar en los mecanismos fisiopatológicos que vinculan las TRF con las complicaciones obstétricas, la eficacia de la trombopprofilaxis durante el embarazo para mejorar resultados obstétricos y el impacto emocional y psicológico de la PGR en las mujeres afectadas.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio, aunque reveladores, no deben considerarse como conclusiones definitivas. Al contrario, representan un punto de partida sólido para explorar otras áreas de investigación. Las preguntas sin respuesta y las posibles implicaciones abren la puerta a futuros estudios que profundicen en estas aristas poco exploradas.

Desde el punto de vista epidemiológico las pacientes que conformaron la muestra del presente estudio se caracterizaron por ser en su mayoría del grupo etario entre 30 y 39 años, estado civil casadas, con estudios universitarios y procedentes del Municipio Valencia, estado Carabobo. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los promedios de edad según el tipo de TRF.

En relación con las características obstétricas predominaron las pacientes con antecedentes de abortos para todos los tipos de TRF, mayormente entre 1 y 2 abortos, predominando en las que presentaban TRF doble hereditaria seguida de aquellas con TRFH. Asimismo, predominaron, en todos los grupos estudiados, las pacientes que desconocían ser portadoras de TRF, con antecedentes de pérdidas gestacionales, diagnosticadas en el primer trimestre de gestación.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de abortos según los tipos de TRF. Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de abortos y el tipo de TRF.

En cuanto a las alteraciones en los parámetros de las pruebas diagnósticas de TRFA y TRFH se evidenció que de las pacientes con SAF predominaron aquellas diagnosticadas mediante IgM. De aquellas con diagnóstico de TRFH fué más frecuente el polimorfismo del gen MTHFR A1298C heterocigoto. Entre las pacientes con TRF combinadas (SAF + hereditaria) se presentó con más frecuencia SAF β 2GPI + polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto. Finalmente, de las pacientes con TRF doble hereditaria predominaron aquellas con polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto + FII heterocigoto.

Se evidenció que el tratamiento con mayor frecuencia de prescripción fué enoxaparina 80 mg + Prednisona 5 mg + AAS 81 mg entre las gestantes con SAF y TRF combinada. El segundo tipo de tratamiento indicado, en frecuencia, fué enoxaparina 80 mg + Aspirina 81 mg, predominando entre las gestantes con TRF doble hereditaria y TRF hereditaria.

Con respecto a las complicaciones médicas, se demostró que estas se presentaron en todos los grupos de TRF estudiados, donde la hipertensión arterial fue la más frecuente, presentándose en mayor proporción entre aquellas gestantes con TRF doble hereditaria, seguida de las pacientes con TRF combinadas y hereditaria. La complicación obstétrica más frecuente fue el óbito fetal seguido del aborto, predominando ambos en las pacientes con TRFH seguida de aquellas con TRF combinada.

Al evaluar las complicaciones posteriores al embarazo, se demostró que estas se presentaron mayormente en las pacientes con SAF seguida de las pacientes con TRF doble hereditaria, evidenciándose como complicación predominante el Síndrome HELLP, con mayor proporción entre aquellas gestantes con TRFH, continuando las pacientes con SAF y TRF doble hereditaria. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tipo de TRF y la presencia de complicaciones médicas, obstétricas y posteriores al embarazo.

Por otra parte, respecto al resultado perinatal de las gestantes con TRF, se evidenció que la cesárea fue la vía de resolución indicada en todas las pacientes, predominando la edad gestacional de 37 a 39 semanas de todos los tipos de TRF, con mayor porcentaje en el grupo de las TRF doble hereditaria. Se demostró, además, que el motivo de interrupción de la gestación predominante fue el feto maduro, presentándose con mayor frecuencia entre las gestantes con SAF, seguidas de aquellas con TRF combinadas.

Se encontró que del total de RN vivos el sexo masculino fue más frecuente en todos los tipos de TRF, registrando el mayor porcentaje en aquellas con TRF doble hereditaria. En cuanto al peso al nacer, el mayor promedio lo registraron aquellos RN producto de madre con TRF doble hereditaria, sin diferencias significativas según los grupos en estudio. En cuanto a la talla al nacer, fueron también los recién

nacidos productos de madres con TRF doble hereditaria quienes registraron el mayor promedio, sin diferencias significativas según los grupos en estudio.

Por último, en lo relativo a la relación entre el tipo de TRF con la ocurrencia de PGR se obtuvo que entre aquellas pacientes que refirieron 3 o más abortos predominó el diagnóstico de TRFH con polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigota, seguida de aquellas con 1 y 2 abortos con polimorfismo MTHFR A1298C heterocigota, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de gen de las TRFH y la cantidad de abortos y también se registró una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas según el tipo de polimorfismo mutado entre las hereditarias, siendo el polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigota quien registró la mayor mediana.

En las pacientes con TRF combinadas, predominaron las portadoras de SAF B2 + polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto presentando 3 o más abortos. Con 1 y 2 abortos predominaron las pacientes con diagnóstico de SAF + polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de TRF combinadas y la cantidad de abortos. No se encontró diferencia estadística con respecto a la cantidad de abortos.

De las pacientes con TRF doble hereditaria, predominaron las portadoras de polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigota + Factor II heterocigota. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de TRF doble hereditaria y la cantidad de abortos, tampoco se registró una diferencia estadística en cuanto a la cantidad de abortos.

RECOMENDACIONES

1. A pesar de la parcial coincidencia de los resultados obtenidos en la presente investigación con respecto a la literatura actual y en vista de los hallazgos con significancia estadística encontrados en lo relacionado a la cantidad de abortos y los tipos específicos de genes, se recomienda solicitar en nuestro país, el estudio de trombofilias hereditarias que incluya las mutaciones de los polimorfismos MTHFR en la evaluación de la paciente con PGR.
2. Aunque los costos de dicho estudio en Venezuela son alrededor de un 70-80% menores que los reportados en otros países y en vista de su importancia para el diagnóstico y manejo de trombofilias, las características socioeconómicas del país contrarían la posibilidad de su realización para un gran porcentaje de pacientes que presentan esta condición, sin embargo, el llamado es para los organismos competentes a revisar las políticas de atención a las embarazadas de alto riesgo y favorecer de esta manera la realización de estos estudios en los establecimientos de salud pública, a fin de brindar una atención integral genuina.

3. El logro de tener un recién nacido vivo y sano en un porcentaje muy alto de los casos estudiados, hace también que se recomiende no solo la solicitud del estudio de trombofilias tanto hereditarias como adquiridas, sino que parece demostrar que el tratamiento empleado fue el adecuado, por lo que se recomienda su indicación.
4. Se debe concientizar al personal de salud especializado que atiende a todas esas pacientes en edad reproductiva, sobre la importancia del estudio de las trombofilias a los fines de disminuir las PGR.
5. Con la finalidad de lograr disminuir los casos de PGR y, además, unificar criterios en nuestro país, sugerimos la creación de un Registro Nacional de Pérdidas Fetales Recurrentes, a través de un acuerdo o convenio entre la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología.
6. Continuar con la presente línea de investigación a los fines de profundizar en los mecanismos fisiopatológicos que vinculan las trombofilias con las complicaciones médicas y obstétricas además del impacto emocional y psicológico en las pacientes con PGR.

REFERENCIAS

1. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, Nawroth F, *et al.* Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78(4): 364-81. DOI: 10.1055/a-0586-4568.
2. Ávila-Darcia S, Gutiérrez-Gómez J. Aborto recurrente. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2017 [consultado 13 de marzo de 2022]; 34(1): 226-36. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100226&lng=en.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No.17. London, United Kingdom: RCOG [Internet]; 2011 [consultado 13 de febrero de 2022]. p. 1-18. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/media/3cbgonl0/gtg_17.pdf.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1103-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.

5. Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA, et al. *Obstetricia de Gabbe: Embarazos normales y problemáticos*. 8a ed. Filadelfia (PA): Saunders; 2020.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. *The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss*. 2015; 125(5): 1258-67. DOI: 10.1097/01.AOG.0000465191.27155.25.
7. Hardy K, Hardy PJ. 1st trimester miscarriage: four decades of study. *Transl Pediatr*. 2015; 4(2):189-200. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.05.
8. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J App Basic Med Res*. 2016; 6(2):79-83. DOI: 10.4103/2229-516X.179024.
9. López Marín L. *Tratamiento de los abortos precoces de repetición de etiología desconocida [Tesis doctoral]*. Repositorio Académico. Santander, España: Universidad de Cantabria [Internet]; 2018 [consultado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/14370>.
10. Grand B. ¿Qué sí y qué no aportaron los estudios de trombofilia y heparina en aborto recurrente al 2017?. *Revista Hematología [Internet]* . 2018 [consultado 15 de marzo de 2022]; 22(1): 44-54. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/111/79>.
11. Gutiérrez-Castañeda MR, Font-López KC. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. *Ginecol Obstet Mex*. 2017; 85(10): 676-84. DOI: 10.24245/gom.v85i10.1530.
12. Gerde M. *Trombofilia y Embarazo*. Buenos Aires, Argentina: Hospital Universitario Austral [Internet]; 2015. [consultado 09 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.hospitalaustral.edu.ar/wp-content/uploads/2016/04/embarazo-y-trombofilia.pdf>.
13. Samfireag M, Potre C, Potre O, Tudor R, Hoinoiu T, Anghel A. Abordaje de la trombofilia en el embarazo: una revisión narrativa. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(5): 692. DOI: 10.3390/medicina58050692.
14. Hasbún HJ, Conte LG. Manejo de la embarazada con trombofilia hereditaria. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2003; 68:458-70.
15. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med*. 2000; 342(6): 424-5. DOI: 10.1056/NEJM200002103420610.
16. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1066-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.

17. Actualidadsanitaria.com [Internet]. En España, 1 de cada 10 muertes en un hospital se debe a la trombosis. Madrid, España: Actualidad Sanitaria; 2022 [actualizado 13 de octubre de 2022; consultado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en <https://actualidadsanitaria.com/enfermedades/en-espana-1-de-cada-10-muertes-en-un-hospital-se-debe-a-la-trombosis/>.
18. 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.
19. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V de Leiden Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms: Common thrombophilia and venous thrombosis in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(11): 2443–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04038.
20. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou ME, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a metaanalysis of genetic risk. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 191(1): 106–11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005.
21. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(2): 333-41. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01760-4.
22. Lozada C, Robayo Y, Cabrera-Figallo C, Gómez J, Cabrera-Lozada C. Hidrops fetal no inmune asociado a anticuerpos antifosfolípidos. *Rev. Latin. Perinat*. 2023; 26(4): 327-36.
23. Otero AM, Pou-Ferrari R, Pons E, Lens D, De Lisa E, Dellepiane M, et al. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev. Méd. Urug*. [Internet]. 2004 [consultado 12 de marzo de 2022]; 20(2): 106-113. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000200004&lng=es.
24. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Human Reprod*. 2002; 17(6): 1633-37. DOI: 10.1093/humrep/17.6.1633.
25. Coulam CB. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2006; 55(5), 360-368.
26. Kim JJ, Choi YM, Lee SK, Yang KM, Paik EC, Jeong HJ. The PAI-1 4G/5G and ACE I/D polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 72(6): 571-6. DOI: 10.1111/aji.12302.
27. Hwang KR, Choi YM, Kim JJ, Lee SK, Yang KM, Paik EC, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. *Journal of Korean Medical Science*, 2017; 32(12): 2029-34. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.12.2029.

28. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, *et al.* Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006 Apr;10(11):1-110. [consultado 02-12-2]. DOI: 10.3310/hta10110. PMID: 16595080.
29. Castillo M, Girón J., Cabrera JA. Patrón clínico en gestantes con síndrome antifosfolipídico (SAF). *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2014; 74(1):3-9 [consultado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/v74n1/art02.pdf>
30. Tirado-García MI. Análisis de la trombofilia hereditaria: contribución de factores genéticos en la predisposición al tromboembolismo venoso en la población española [Tesis doctoral]. Barcelona, España: Universitat de Barcelona [Internet]; 2014. [consultado 20-12-21]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/TDX-0111106-110643>.
31. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Álvarez Villanueva R R, Núñez Hernández NJ, Vasallo Prieto R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]; 2016 [consultado 21 de agosto de 2022] 42(3): 344-353. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000300009.
32. Ceñal C. SAF en el embarazo. Santander, España: Universidad de Cantabria [Internet]; 2018 [consultado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14772/Ce%C3%B1al%20Bretones%2C%20Cristina.pdf?sequence=1>.
33. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, LLurba E, Ruffatti A, Tincani A, *et al.* Estudio comparativo entre SAF obstétrico y morbilidad obstétrica relacionada con anticuerpos antifosfolípidos. *Med Clín (Barc)*. 2018; 151(6): 215-22. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.11.017.
34. Quintana-Quirós O. Epidemiología de los pacientes con SAF valorados en la consulta externa de reumatología Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019 [Trabajo de grado]. Repositorio institucional. San José, Costa Rica: Ciudad Universitaria Rodrigo Facio [Internet]; 2019 [consultado 20 de enero de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucr.ac.cr/handle/10669/80179>
35. Llaguno R, Loján M, Lema A, Castillo E, Flores M. Manejo del síndrome antifosfolipídico primario en el embarazo. *Infomed Biblioteca Virtual De Salud. CCM* [Internet]. 2020 [consultado 16 de enero de 2022]; 24(4): 1245-62. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/download/3391/1581>
36. García-Quesada J, Hernández-Zúñiga E, Granados-Zamora M. Prevalencia de mutaciones metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), protrombina (II

- G20210G/G20210A) y factor V Leyden en pacientes sometidos a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl, Costa Rica, 2017-2018. *Poblac. Salud Mesoam.* 2021; 19(1): 28-38. DOI:10.15517/psm.v19i2.43749.
37. Branch DW, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood.* 2024; 143(9): 757-68. DOI: 10.1182/blood.2023020727.
 38. Villamizar DM, Dulcey-Sarmiento LA. Condiciones trombofílicas y su riesgo en una cohorte latinoamericana de gestantes, estudio observacional descriptivo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2024. 84(1):33-41. DOI 10.51288/00840107
 39. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A, Nikas D, Kaiafa G, Dimakakos E. Síndrome antifosfolípido: una revisión clínica completa. *J Clin Med.* 2025; 14(3):733. DOI: 10.3390/jcm14030733.
 40. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1217-9. DOI:10.1157/13113924.
 41. Palomo I, Pereira J, Palma J, editores. *Hematología, Fisiopatología y Diagnóstico.* Talca, Chile: Editorial Universidad de Talca [Internet]; 2009 [consultado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://editorial.utam.cl/?wpdmp=hematologia-fisiopatologia-y-diagnostico>
 42. Blickstein, I. Thrombophilia and Women's Health: An Overview. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006; 33(3): 347-56. DOI: 10.1016/j.ogc.2006.05.003.
 43. Lecumberri-Villamediana J, González-Porras R. Enfermedad Tromboembólica. En: Moraleda-Jiménez JM, editor. *Pregrado de Hematología.* 4ta Edición. Madrid: España: Luzán 5 S.A. [Internet]; 2017 [consultado 24 de noviembre de 2022]. p. 637-58. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/10/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.pdf>.
 44. Noroña-Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. *Rev Cient Cienc Med [Internet].* 2015 [consultado 24 de noviembre de 2022]; 18(1): 43-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4260/426041256009.pdf>.
 45. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017; 57(5): 138-41. DOI: 10.1111/cga.12233.
 46. McNulty H, Ward M, Hoey L, Hughes CF, Pentieva K. Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: health impacts and challenges. *Proc Nutr Soc.* 2019; 78(3): 449-62. DOI: 10.1017/S0029665119000661.
 47. Nefic H, Mackic-Djurovic M, Eminovic I. The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population. *Med Arch.* 2018; 72(3):164-69. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.164-169.

48. Manivel-Chávez RA. Folatos: Metabolismo y Defectos del Tubo Neural. REB [Internet]. 2021 [consultado 24 de noviembre de 2022]; 40(2):41- 47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2021/reb212b.pdf>.
49. Aranda-Sánchez CI, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Cuero-Quezada I, Santana-Hernández J, Baldomero-López A, et al. MTHFR C677T and A1298C variants in Mexican Mestizo infants with neural tube defects from Western Mexico. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021; 61(5):188-192. DOI: 10.1111/cga.12429.
50. Sözen MA, Tolarova MM, Spritz RA. The common MTHFR C677T and A1298C variants are not associated with the risk of non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *J Genet Genomics*. 2009; 36(5): 283-8. DOI: 10.1016/S1673-8527(08)60116-2.
51. Xu J, Zhang X, Zhao L, Han Q. Correlation between hypertension and high homocysteine levels caused by the MTHFR C677T gene polymorphisms. *Asian J S*. 2022; 45(4): 1039-40. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.01.028.
52. Ding G, Yan L, Gao J, Wang W, Wang H, Bai G. Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population. *Placenta*. 2022; 118(1): 38-45. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.01.004.
53. Kaldygulova L, Ukybassova T, Aimagambetova G, Gaiday A, Tussupkaliyev A. Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia. *Biomedicines*. 2023; 11(2): 272. DOI: 10.3390/biomedicines11020272.
54. Lupi E, Soto ME, Lugo AJ, Núñez ME, Gamboa R, Huesca C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary thromboembolic Disease. *Clin Appl thromb Hemost*. 2019; 25:1-8.
55. Azevedo-Ginani CT, Duarte da luz JR, Silva SVE, Coppedè F, Almeida MDG. Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome: A protocol for systematic review and/or meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(3): e28293. DOI: 10.1097/MD.00000000000028293.
56. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol*. 2008; 77(1): 51–6. DOI: 10.1016/j.jri.2007.02.007.
57. Galli M, Comfurius P, Maasen C, Hemker HC, De Baets MH, Van Breda-Vriesman PJC, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990; 335(8705): 1544–7. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91374-j.

58. McNeil PH, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(11): 4120-4. DOI: 10.1073/pnas.87.11.4120.
59. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*. 1990; 336(8708): 177–8. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91697-9.
60. Núñez-Álvarez C, Cabiedes J. Pathogenic mechanisms of the anti-phospholipid antibodies. *Reumatol. clín.* 2011; 7(1):72-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.10.005.
61. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, *et al.* Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies *in vitro*. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(3): 462-7. DOI: 10.1136/ard.2004.021444.
62. Kim JJ, Choi YM, Lee SK, Yang KM, Paik EC, Jeong HJ, *et al.* Prolactin receptor gene polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case-control study. *J Obstet Gynaecol*. 2018; 38(2): 261-4. DOI: 10.1080/01443615.2017.1351932.
63. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Costenbader K, Erkan D, *et al.* 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann. Rheum. Dis*. 2023; 82(10): 1258-70. DOI:10.1136/ard-2023-224609.
64. Laboratorio Genomik C.A. Manual para toma de muestras para realización del Panel de Trombosis en base a SNP. Polimorfismo de nucleótidos simples. Servicio de Diagnóstico por Biología Molecular. Caracas: Laboratorio Genomik C.A.; 2024.
65. Eulliadés AC. Análisis de los polimorfismos factor V de Leiden y protrombina G20210A en pacientes estudiados para trombofilia en un Hospital Público de Mendoza Argentina. Repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina: UCC [Internet]; 2023 [consultado 07 de febrero de 2024]. Disponible en: https://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/4108/1/TE_Euillades.pdf.
66. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132(2):171-96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
67. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial Extraordinaria N° 36.860 (30 de diciembre de 1.999).
68. Ley de Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial Extraordinaria de la República Bolivariana de Venezuela N° 3.002 (23 de agosto de 1982).

69. Código de Deontología Médica. LXXVI Reunión Extraordinaria de la Asamblea de la Federación Médica Venezolana (20 de marzo de 1985).
70. Beauchamp T y Childress J. Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
71. Martínez-Olmo F, González-Catalán F. La concepción empírico-analítica. Apuntes sobre la racionalidad y la lógica de la investigación positivista. Dipòsit digital de la Universitat de Barcelona. Barcelona, España: Universitat de Barcelona [Internet]; 2023 [consultado 22 de enero de 2024]. Disponible en <http://hdl.handle.net/2445/203866>.
72. Leal J. La autonomía del sujeto investigador. 2da ed. Caracas: Impresión azul intenso C.A; 2009.
73. Losada LR, Casas-Casas A. Enfoques para el análisis político. Historia, epistemología y perspectivas de la ciencia política. Bogotá, Colombia: Ediciones de la Pontificia Universidad Javeriana; 2008.
74. Sabino C. El proceso de investigación. Caracas: Ed. Panapo; 1992.
75. Chacín M, Bravo M, Arends A. Polimorfismo de proteína 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa en población venezolana. Rev. Digit Postgrado. 2023;12(2): e367. DOI:10.37910/RDP.2023.12.2. e367.
76. Abi-Saab F, Escobar R, Mérida S, Moraes G, Pan N, Romero T, et al. Estudio de trombofilia en mujeres que cursaron un embarazo en el período 2011-2020 en Uruguay. Montevideo: Udelar [Internet]; 2020 [consultado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12008/33781>.
77. Nacea JG, Rotaru I, Niculescu M, Stănescu R, Cernea N, Pătrașcu AM, et al. Correlations between clinical and placental histopathological and immunohistochemical features in women with and without hereditary thrombophilia Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2019 [consultado 24 de noviembre de 2022]; 60(1): 195–203. Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/600119195203.pdf>.
78. Robayo Y, Vallejo C, Lozada C, Romero D, Gómez J, Cabrera-Lozada C. Resultado perinatal favorable en pérdida gestacional recurrente asociada a trombofilia hereditaria y anticuerpos anticelulares positivos. Rev. Latin. Perinat. 2024; 27(2): 177-90.
79. Bravo-Durán JC, Cajamarca-Calle JM. Caracterización del aborto recurrente en mujeres de edad fértil, Hospital “Vicente Corral Moscoso”, 2015-2019. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca [Internet]; 2020 [consultado 14 de enero de 2023]. Disponible en: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/34876>.

80. Orrego-Rojas RP. Edad materna avanzada como factor de riesgo de aborto recurrente en el Hospital Belén de Trujillo entre el año 2013-2018 [Tesis de grado]. Trujillo, Perú: Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]; 2019. [consultado 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4537>.
81. Mateo-Sánchez HA, Mateo-Sánchez E, Hernández-Arroyo L, Rivera-Ramírez P, Mateo-Madrigal M, Mateo Madrigal V, *et al.* Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2016 [consultado 24 de noviembre de 2024]; 84(8): 523-34. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom168h.pdf>.
82. Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J*. 2007; 5(1):17. DOI: 10.1186/1477-9560-5-17.
83. Padrinos L, Gangaraju R. Inherited thrombophilia and recurrent miscarriage: is there a role for anticoagulation during pregnancy?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024; 2024 (1): 672–7. DOI: 10.1182/hematology.2024000672.
84. Clavijo-Rosales CG, Reinoso J, Segovia-Valdiviezo JM, Laso-Barrera CA. Actualización del tratamiento del síndrome antifosfolipídico: una revisión bibliográfica. *Cienc. Salud*. 2025; 9(1):17-33. DOI:10.34192/cienciaysalud.v9i1.789.
85. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, *et al.* Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023; 402(10395): 54-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1.
86. Cid-Sánchez AB, Sáez-Zafra A. Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. *Med. gen. fam.* 2015; 4(1): 16-7. DOI: 10.1016/j.mgyf.2015.05.004
87. Rout P, Goyal A, Singhal M. Antiphospholipid Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [actualizado 6 de mayo de 2024; consultado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>.
88. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015; 191(106).
89. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1999; 54(12): 754-65. DOI: 10.1097/00006254-199912000-00004.
90. Sah AK, Shrestha N, Joshi P, Lakha R, Shrestha S, Sharma L, *et al.* Association of parental methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene

- polymorphism in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 233. DOI: 10.1186/s13104-018-3321-x
91. Liu X, Chen Y, Ye Ch, Xing D, Wu R, Li F, *et al.* Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021; 36(5): 1213-29. DOI: 10.1093/humrep/deab010.
 92. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(1): e18-e34. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002703.
 93. Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003; 17(3): 471-89. DOI: 10.1016/s1521-6934(03)00012-9.

**EL HONOR DE SERVIR:
COMPROMISO Y VOCACIÓN CON EL CORAZÓN Y LA RAZÓN**

Académico Dr. Huniades Urbina Medina, Presidente y demás miembros de la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina.

Académicos Miembros de la Comisión de Credenciales.

Honorables Académicos.

Apreciados familiares, colegas y amigos.

Hoy me presento ante ustedes con una mezcla de humildad y profunda alegría, que sólo se ve superada por el sentido de responsabilidad que siento al haber sido electa e incorporada el día de hoy como MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL, Puesto 16. Este no es solo un honor, tampoco un fin en sí mismo, sino una confirmación de que el camino que he recorrido basado en la ciencia y la humanidad resuena con los valores de la Academia Nacional de Medicina, el camino del SERVICIO INCONDICIONAL.

Hoy es un día para agradecer y mis primeras palabras las dirijo a Dios y a su Santa Madre, por guiar mis pasos y darme la fortaleza para vivir esta vocación.

Agradezco a la Junta Directiva por permitirme asistir y conocer de cerca la labor de nuestra Corporación y a la Comisión de Credenciales por la confianza que han depositado en mí al considerarme digna de tan alta distinción. Este honor me motiva a ratificar mi dedicación a los ideales que nos guían.

A mis postulantes, Dra. Myriam Marcano, ocupante del Sillón XXXIII y Dr. Carlos Cabrera, ocupante del Sillón VII, gracias por ser uno de los puentes que me han permitido cruzar este umbral. También quiero reconocer a quienes me precedieron en este Puesto 16, como son los Doctores Dr. Oscar María Chapman, 1er ocupante del puesto, electo el 31 de agosto del año 1905, Dr. Oscar Agüero, Dr. Espíritu Santos Mendoza, Dr. Esteban Garriga Michelena, Dr. Oscar Rodríguez Grimán, Dr. José María Guevara Iribarren, Dr. Nicolás Bianco y Dr. Carlos Cabrera entre otros, quienes han dejado un ejemplo de responsabilidad.

Mención especial merecen mis Maestros, esos faros que iluminaron mi camino con rigor científico y sensibilidad clínica durante mi formación. Ustedes son el legado vivo que asumo con la promesa de perpetuar su excelencia.

Esta celebración, sin duda, no sería posible sin el pilar fundamental de mi vida: mi familia. A mis padres, Luis e Ivelisse, les debo ser mis mayores ejemplos y por

inculcarme los valores de hogar. A mi amado esposo Guillermo, por ser mi apoyo paciente, constante, amoroso e incondicional, convirtiendo cada desafío en una oportunidad. A mis hijos, Alejandro Jesús, Augusto Rafael (mi ángel en el cielo), Andrés Eduardo y Peter Kurt, ustedes son mi fuente inagotable de motivación y un recordatorio constante de la importancia de construir un mejor mañana. A mis alumnos de pre y postgrado, quienes representan el relevo generacional y a quienes prometo seguir guiando con pasión, porque son parte de las horas más felices de mis días, y por supuesto, a mis pacientes, la razón de mi vocación, a quienes me debo no sólo con la ciencia más avanzada, sino también con la compasión empática y el trato humano.

Hoy quiero reafirmar mi profundo compromiso de seguir SIRVIENDO a otros; no he venido a servirme ni a ser servida. He venido a trabajar con alma, cuerpo y corazón por los ideales de mi vida y de esta Corporación.

Con inmenso orgullo, agradezco esta elección con la convicción que la Academia Nacional de Medicina es el crisol donde la experiencia dirige el buen hacer. Que éste sea el inicio de una etapa de servicio guiada por la luz de la razón y la calidez del corazón.

Que Dios y San José Gregorio Hernández nos sigan guiando en esta noble misión.

Muchas gracias.

En Caracas a los 26 días del mes de marzo del 2026

Dra. Carla Lozada, PhD en Ciencias Médicas
Médico Internista
Miembro Correspondiente Nacional, Puesto 16