

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trombofilias en embarazo

Rebora Mariano T^{1*}, Castro Gomez JA^{2*}, Garrido Moyano F^{3*}

¹Residente 4º año MFyC

²Médico de Familia

³Residente 2º año MFyC

*Centro de Salud Almanjáyar. Granada

Las trombofilias hereditarias (TH) son trastornos genéticos que se asocian a un aumento de factores procoagulantes.

Las TH se han asociado a malos resultados obstétricos como abortos, pérdidas fetales tardías, etc.

Las TH se consideran un factor de riesgo de trombosis en el embarazo, con diferente riesgo según el tipo de TH.

Hay poca evidencia sobre la utilidad del tratamiento preventivo de trombosis en presencia de TH y embarazo.

No hay evidencia sobre la utilidad del tratamiento preventivo para abortos, pérdidas fetales tardías y otras complicaciones obstétricas en mujeres con TH.

Caso 1:

Mujer de 35 años de edad que había sido estudiada en consulta de fertilidad por presentar tres abortos consecutivos. La paciente nos trae los resultados donde destaca: Polimorfismo para MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa). A lo que la paciente nos plantea las siguientes preguntas: ¿Esto explica que yo haya tenido 3 abortos?, si me quedo embarazada de nuevo, ¿existe un tratamiento para prevenir que tenga otro aborto?

Caso 2:

Mujer de 32 años que acude a consulta por haberse realizado un test de gestación que ha sido positivo. Se encuentra en la 6 semana de gestación. Su madre presentó tromboembolismo pulmonar en su última gestación. Entre sus antecedentes personales figura positiva para polimorfismo para MTHFR y para Mutación del gen de la protrombina G20210A. Tiene antecedentes de un aborto previo y parto prematuro a las 34 semanas en su anterior embarazo. Solicita información sobre la necesidad de tratamiento preventivo.

INTRODUCCIÓN

Tanto los pacientes homocigóticos para el polimorfismo de MTHFR (C677T, 1298C), como los portadores de la mutación del gen de la protrombina G20210A son trastornos genéticos que condicionan un estado procoagulante y se incluyen dentro del grupo de trombofilias hereditarias (TH).

Las trombofilias son un grupo de trastornos del sistema de coagulación o de la fibrinólisis que provocan una tendencia a la trombosis.

El efecto trombótico puede producirse por:

A: por un defecto cualitativo o deficiencia cuantitativa de una ó más proteínas antitrombóticas: sistema de los inhibidores de proteasas séricas plasmáticas (antitrombina, alfa 2 macroglobulina y antitripsina) y la vía de la proteína C.

B: bien por un aumento del nivel de uno ó más factores de coagulación protrombóticos .

Correspondencia: Tomas Rebora Mariano
Centro de Salud Almanjáyar
C/. Joaquín Capulino Jáuregui, s/n.
18012 Granada
E-mail: tomas.rebora@gmail.com

Recibido el 26-02-2014; aceptado para publicación el 31-03-2014
Med fam Andal. 2014; 1: 60-66

Se clasifican en primarias o hereditarias y adquiridas (por condiciones clínicas o drogas).

Entre las adquiridas destaca por su especial relevancia el Síndrome antifosfolípido (1).

Trombofilias hereditarias

Las principales trombofilias hereditarias (2) son: (ver **Tabla 1**)

Las más frecuentes son la FVL y la PGM que conjuntamente suponen entre el 50 y el 60% de los casos (3).

1.-Mutación del factor V de Leiden

El FVL es la trombofilia más frecuente supone entre el 40 a 50% del total. Es el resultado de una mutación puntual que causa un cambio en un aminoácido resultante, Arginina por Glutamina en la posición 650. Este cambio ocurre precisamente en uno de los tres sitios donde la Proteína C Activada (APC) normalmente cliva e inactiva la forma procoagulante del Factor Va, haciéndose por tanto parcialmente resistente a la acción anticoagulante de la APC y resultando en un aumento de la trombina circulante y por tanto a un estado protrombótico. El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante, los heterocigotos tienen 5-10 veces más riesgo de sufrir un episodio de trombosis venosa que la población general, y los homocigotos tienen 91 veces más riesgo

2.- Mutación del gen de la protrombina (factor II) G20210A

Es una transición de guanina por adenina en el nucleótido 20210. Esto genera elevación de la concentración de protrombina circulante (actividad > 130%), efecto que promueve la generación de trombina e impide la inactivación del factor V activado por la proteína C. Los portadores de esta mutación tienen niveles de hasta un 30% más de protrombina en plasma que la población normal.

3.- Deficiencia de proteína S

La proteína S (PS) es una glicoproteína dependiente de vitamina K, es un cofactor de activación de

proteína C, ya que la proteína C inactiva al factor Va y VIIIa en presencia de proteína S libre y fosfolípidos. Además la proteína S libre por sí misma tiene acción anticoagulante al inhibir el complejo protrombinasa (factor Xa, factor Va, y fosfolípidos) el cual convierte protrombina en trombina e inhibe la conversión de factor X a factor Xa. Entre un 40% o 50% se encuentra en forma libre y es la forma activa. Existen 3 fenotipos de deficiencia de proteína S que se basan en las concentraciones de proteína S, proteína S libre y actividad del cofactor de proteína C activa: El riesgo de trombosis venosa, en el embarazo, es 8 veces mayor que las mujeres embarazadas sin este déficit.

Tipo I: El tipo clásico con un 50% de niveles de PS normales. Defecto cuantitativo. *Tipo II:* Se caracteriza por niveles normales de PS total y libre pero una disminución de su actividad. Defecto cualitativo. *Tipo III:* Se caracteriza por niveles normales de PS total y una disminución en la PS libre y en la actividad de la misma en torno a un 40%.

4.- Deficiencia de proteína C

La proteína C es una proteína dependiente de la vitamina K, precursor de proteína C activada, el cual modula la generación de trombina al inactivar el factor V y VIII activados. Su forma activa es la que ejerce la función anticoagulante. Se han descrito dos formas:

Tipo I es la más frecuente y los pacientes presentan el 50% de las concentraciones plasmáticas normales. *Tipo II* en estos pacientes los niveles están normales pero con alteraciones de su funcionamiento.

5.-Deficiencia de Antitrombina

Es una glicoproteína vitamina K independiente que es el mayor inhibidor de la protrombina, y de los factores X, IX, XI mediante la formación de un complejo irreversible. Está presente en el plasma es sus dos variantes, activa e inactiva: *Tipo I* se relaciona con la disminución en la síntesis normal de la molécula inhibidora de proteasa y consecuente disminución de hasta 50% de los niveles de antitrombina.

Tipo II es una disminución en la función de la antitrombina.

6.- Polimorfismo del gen MTHFR

Es un gen que tendría la función de regular los niveles de Acido Fólico y Homocisteína. La homocisteína es un aminoácido trombogénico, sulfurado, que se forma en el metabolismo de la metionina. Se cataboliza a cisteína por la vía de la transulfuración con la intervención de dos enzimas dependientes de la vitamina B6 (cistationina B sintasa y cistationasa) o puede ser remetilada a metionina, proceso en el que interviene la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El polimorfismo 677 / 1298 altera el normal funcionamiento de la enzima produciendo aumento de homocisteína.

El mecanismo trombótico mediante el cual la hiperhomocisteinemia causa daño, no es completamente conocido, sin embargo se sabe que causa daño vascular al interferir con el metabolismo oxidativo endotelial, aumenta la producción de tromboxano, favorece agregación plaquetaria, antagoniza acción de óxido nítrico, inhibe acción de proteína C y trombomodulina y activa factor XII

Trombofilias y gestación

Aproximadamente el 15% de los embarazos reconocidos clínicamente terminan en aborto. Se considera aborto recurrente a tres pérdidas fetales o más antes de la semana 20 de gestación, esto ocurre en el 0,4-1% de la población. Las causas suelen ser múltiples aunque en más del 50 % de los casos no se encuentra una patología específica. Se considera que el estudio de posibles causas fetales se debe iniciar con la segunda pérdida.

El embarazo normal se asocia a cambios en los factores de coagulación existiendo un estado de hipercoagulabilidad con un aumento de factores procoagulantes y una reducción de los niveles de proteínas anticoagulantes (4,5): los cambios observados son:

- Resistencia a la actividad de la proteína C
- Disminución de la actividad de la proteína S
- Aumento del fibrinógeno y de los factores II, VII, VIII y X

- Aumento de la actividad y de los niveles de inhibidores fibrinolíticos, TAFI, inhibidos del activador del plasminogeno Tipo1 y tipo 2.

Las principales consecuencias del estado de hipercoagulabilidad durante la gestación son la Enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y más raramente las trombosis arterial (200 por cada 100.000 partos).

En la mitad de las portadoras de TH que presentan ETE, esta se produce en concurrencia con factores de riesgo (FR) clásicos como reposo, cirugía, embarazo, etc. Por otro lado, más del 50% de las pacientes que presentan ETE durante el embarazo tienen una trombofilia subyacente (hereditaria y/o adquirida. Si bien hay que tener presente que, la mayoría de las pacientes con TH tienen embarazos normales.

1.- Trombofilias y placenta

Se ha sugerido la relación de las trombofilias como causante de abortos, argumentando como posible fisiopatología la aparición trombosis en la circulación inter-placentaria lenta y esto causaría complicaciones como abortos, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado, o desprendimiento placentario y muerte fetal intrauterina. Sin embargo no se han observado diferencias entre las placentas de madres con trombofilias y madres sin trombofilias (6). Igualmente no ha podido demostrarse una relación de causalidad siguiendo los criterios de Hill's (7).

2.- Complicaciones Obstétricas

Múltiples estudios han tratado de evaluar la relación entre la trombofilia y la presencia de complicaciones obstétricas, mayormente con los abortos de repetición. Las evidencias actuales están fundamentadas en estudios observacionales, los cuales, en la mayoría de los casos, no han cumplido con criterios básicos de calidad. La mayoría de estudios que han descrito asociaciones entre las diversas trombofilias están basados en estudios casos-control de pequeño tamaño. La mayoría de los estudios no son concluyentes y en algunas ocasiones contradictorios. Se ha observado que la asociación de varias trombofilias aumenta el riesgo de pérdidas fetales. Diferentes estudios de caso control encuentran asociación entre trombofilias y aborto, pérdidas fetales y

abortos recurrentes precoces y tardíos. Es difícil establecer conclusiones ya que los hallazgos de unos estudios a otros son contradictorios. En la Tabla II, se exponen los hallazgos de tres revisiones sistemáticas (8,9).

(Ver **Tabla 2**)

En relación con otros acontecimientos adversos del embarazo como **preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento prematuro de membranas** los resultados son igualmente contradictorios si bien la evidencia de asociación con las trombofilias hereditarias es aún menor que para las pérdidas fetales (11,12).

¿Está indicado el estudio de Trombofilias hereditarias en mujeres con malos antecedentes obstétricos?

No hay evidencia respecto a la necesidad de estudio de TH en complicaciones obstétricas. No se ha demostrado que el tratamiento de TH disminuya las recurrencias de estas complicaciones

Para la ACOG (13) el estudio de trombofilias debe de considerarse en:

- a) Mujeres con antecedentes de tromboembolismo no relacionados con factores de riesgo (cirugía, inmovilización etc.).
- b) En aquellas mujeres con familiares de primer grado con trombofilia de alto riesgo. O trombofilia hereditaria y ETEV.

Las trombofilias hereditarias se han clasificado en distintas categorías de riesgo de tromboembolismo pero esta clasificación no se relaciona con el riesgo de otros acontecimientos adversos de la gestación. Las TH se han clasificado en

- a) Alto riesgo a las portadoras de déficit de AT, FVL homocigoto, FII G20210A homocigoto y doble heterocigotas de FVL y FII G20210A.
- b) Bajo riesgo: factor V Leiden heterocigoto; prothrombin G20210A heterocigota; déficit de proteína C o S. Las portadoras de TH que no sean de alto riesgo, que nunca hayan presentado

ETEV y que no tengan otros factores de riesgo adicionales se consideran de bajo riesgo.

El principal FR de ETEV en una paciente portadora de TH es el antecedente personal o en un familiar de primer grado de ETEV. Además, los factores de riesgo clásicos (edad > 35, multiparidad, obesidad, tabaquismo, reposo, cirugía reciente) tienen alto valor en la identificación de pacientes en riesgo trombótico.

Tratamiento.

El hecho de existir un fundamento teórico basado en que todas las trombofilias pueden asociarse a eventos trombóticos vasculares, y por tanto a resultados adversos perinatales, ha llevado que, por extrapolación de las trombofilias adquiridas, sean estudiadas y tratadas la mayoría de trombofilias hereditarias, sin embargo la evidencia actual es controvertida. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con aspirina o heparina no mejora las tasas de niños nacidos vivos en mujeres con antecedentes de pérdidas fetales recurrentes (14,15,16,17).

La recomendaciones de las dos guías de práctica clínica (18,19) más destacadas se pueden ver en la Tabla III. Estas guías plantean el tratamiento profiláctico basadas en riesgo de ETEV, no en la prevención de otros acontecimientos adversos. Teniendo en cuenta que el riesgo trombótico en la gestante es mayor antes de la 20 semana en caso de utilizar tratamiento preventivo este debería iniciarse en el primer trimestre.

(Ver **Tabla 3**)

CONCLUSIONES

Caso 1: Los pacientes portadores homocigóticos y heterocigotos para el gen MHTRF no tienen una mayor incidencia de efectos adversos en la gestación. Tampoco hay evidencia para tratar por los abortos previos.

Caso 2: La paciente es heterocigota para dos trombofilias por lo que se considera de alto riesgo de ETEV y además tiene antecedentes familiares

de ETEV. Según las guías debería de recibir tratamiento profiláctico ante y postparto para prevenir la ETEV. (Grado 2B. Evidencia discreta para recomendar su uso).

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz L, Medina R, Sosa L, Briozzo L, Alonso J, Pedreira G et al. Trombofilia y embarazo. Pautas de diagnóstico y tratamiento. Arch Med Interna. 2011; XXXIII (Supl 2):S01-S20.
2. Dawood F. Inherited and Acquired Thrombophilia in Pregnancy Consultado Noviembre 2013. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/thrombophilia/inherited-and-acquired-thrombophilia-in-pregnancy>
3. Lockwood Ch J, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. Up to Date 2013. Consultado en Noviembre 2013.
4. Pierangeli S, Leader B, Barilaro G, Willis R, Branch W. Acquired and Inherited Thrombophilia Disorders in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am. 2011; 38: 271-295.
5. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. Reviews in Obstetrics & Gynecology. 2009; 2, 2:76-83.
6. Beeksmá FA, Erwich M, Khong TY. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia. Pathology. 2012; 44: 24-28.
7. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli et al. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications. Obstetrics & Gynecology 2008; 112:320-324
8. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003; 361:901
9. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006; 132:171-196.
10. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. J Thromb Haemost. 2012; 10:1320-5.
11. Hossain N, Paidas MJ. Inherited Thrombophilia Diagnosis and Anticoagulation Treatment in Pregnancy. Clin Lab Med. 2013; 33:377-390.
12. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2005; 105:182
13. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Practice Bulletin. Obstetrics & Gynecology. 2011; 118: 3.
14. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post J, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K et al. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. N Engl J Med. 2010; 362:1586-96.
15. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy. Human Reproduction Update. 2013; 19,6: 656-673.
16. Check J. The Use of Heparin for Preventing Miscarriage American Journal of Reproductive Immunology. 2012; 67: 326-333.
17. Chakraborty P, Banerjee S, Saha P, Nandi SS, Sharma S, Goswami SK et al. Aspirin and Low-Molecular Weight Heparin Combination Therapy Effectively Prevents Recurrent Miscarriage in Hyperhomocysteinemic Women. PLoS ONE 8(9): e74155. doi:10.1371/journal.pone.0074155.
18. Inherited thrombophilias in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol Practice Bulletin. 138; 122,3.
19. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice. Chest. 2012; 141:13; 122:706-17.

Tabla 1

	Prevalencia en población general
Mutación del factor V de Leiden (FVL) Heterocigótica	1-15
Mutación del factor V de Leiden (FVL) Homocigótica	< 1
Mutación del gen de la protrombina G20210A (PGM) Heterocigótica	2-5
Mutación del gen de la protrombina G20210A (PGM) Homocigótica	< 1
Deficiencia de proteína S	0,2-0,4
Deficiencia de proteína C	0,03-0-13
Deficiencia de Antitrombina	0,02
Polimorfismo del gen MTHFR	6-16%

Tabla 2

Tipo de trombofilia	Aborto 1er o 2º trimestre OR (95% CI)	Aborto recurrente 1er trimestre OR (95% CI)	Aborto no recurrente 2º trimestre OR (CI 95%)	Perdida fetal tercer trimestre OR (95% CI)
FLV Homocigoto	2,7 (1,3-2,6)	2,1(1,13-3,5)	ND	2.0 (0,4-9,7)
FLV Heterocigoto	1,7 (1,1-2,6)	1,9 (1,0-3,6)	4,1 (1,9-8,8)	2,1 (1,1-3,9)
PGM	2,5 (1,2-5,0)	2,7 (1,4-5,3)	8,6(2,2-34,0)	2,7(1,3-3,5)
Déficit antitrombina	0,9(0,2-4,5)	ND	ND	7,6(0,3-196)
Déficit proteína C	2,3 (0,2-26)	3,48(1,58-7,7)	ND	3,1(0,2-38,5)
Déficit proteína S	3,6(0,4-8,7)	5,1 (1,8-14)	7,4(1,2-42,6)	20,1(3,7-109,2)

Tabla 3

	Chest 2012	Acog 2013
Antecedentes de dos o más abortos sin historia de trombofilias o síndrome antifosfolípido	No profilaxis (Grade 1B)	
Con trombofilia hereditaria e historia de complicaciones obstétricas	No Profilaxis (Grado 2c)	
No historia previa de ETEV y que sean homocigótica para el factor V Leiden o la protrombina 20210A mutación y que no tienen una familia positiva historial de TEV	Profilaxis postparto 6 sem* (Grado 2B)	Profilaxis postparto 6 sem *
No historia previa de ETVE que sean homocigóticas para el FLV o para protrombina 20210A e historia familiar positiva de ETVE. (La guía ACOG añade el hecho de tener asociación de trombofilias)	Profilaxis antepartum y postparto* 6 sem (Grado 2B)	Profilaxis antepartum y postparto* 6 sem
Otras trombofilias sin antecedentes de tromboembolismo y que tengan una historia familiar de ETVE	Profilaxis postparto 6 sem* (Grade 2C)	Profilaxis postparto 6 sem*
Otras trombofilias e historia personal de ETEV		
Otras trombofilias sin historia personal o familiar de ETVE	No profilaxis. (Grade 2C)	Profilaxis Postparto*
Con síndrome antifosfolípido y tres o más pérdidas fetales	Profilaxis preparto. (Grado 1B)**	

*Profilaxis con Heparina de bajo peso molecular. **Profilaxis con Heparina de bajo peso molecular más Aspirina. La profilaxis anteparto se propone desde el primer trimestre.

PREGUNTAS

1) ¿Cuál de las siguientes trombofilias no hay evidencia de asociación a abortos de repetición?

- a) Heterocigótico para MHRTF.
- b) Portadora heterocigótica del factor de Leyden.
- c) Portadora déficit de antitrombina.
- d) Homocigótica gen protrombina G20210A.

2) En embarazadas con abortos de repetición, ¿cuál es la trombofilia hereditaria que se encuentra con más frecuencia?

- a) Deficiencia de proteína S.
- b) Mutación del gen de la protrombina G20210A (PGM) Homocigótica.
- c) Mutación del factor V de Leiden (FVL).
- d) Deficiencia de proteína C.

3) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

- a) Más del 50 % de los abortos recurrentes se asocian a trombofilias hereditarias.
- b) La gestación se asocia a aumento de factores procoagulantes.
- c) Las trombofilias en la gestación se asocian más a abortos que a trombosis venosas.
- d) La asociación entre trombofilia hereditaria y trombosis venosa profunda es independiente de otros factores de riesgo.

4) Cual de las siguientes trombofilias se considera de alto riesgo trombotico.

- a) Portadoras déficit antitrombina.
- b) Déficit de proteína C.
- c) Déficit de proteína S.
- d) Portadora Factor V de Leyden heterocigótico.

5) ¿En cuál de los siguientes casos no estaría indicado la profilaxis antitrombotica en gestante?

- a) Gestante sin antecedentes de Enfermedad tromboembolica (ETVE) y homocigótica para el factor V de Leyden.
- b) Gestante sin historia previa de ETVE que sean homocigóticas protrombina 20210A e historia familiar positiva de ETVE.
- c) Gestante portadora de trombofilia hereditaria e historia de complicaciones obstétricas .
- d) Gestante con antecedentes de trombofilias sin antecedentes de tromboembolismo y que tengan una historia familiar de ETVE.

Respuestas:

1) Respuesta a) No hay evidencia de la asociación entre portador del polimorfismo MHRTRF y malos resultados obstétricos y tampoco se ha evidenciado relación con enfermedad tromboembolica en el embarazo.

2) Respuesta c) En mujeres con más de tres abortos previos cuando se estudia la prevalencia de trombofilia hereditaria el Factor V de Leyden es el más prevalente, más del 50 % de los casos.

3) Respuesta b) Durante la gestación hay un aumento de factores procoagulantes. La trombofilia hereditaria se asocia a enfermedad tromboembolica en presencia de otros factores de riesgo (obesidad, hta, etc.). La prevalencia de trombofilias hereditarias en mujeres con abortos de repetición es inferiores al 50%.

4) Respuesta a) Las pacientes portadoras de déficit de Antitrombina se consideran de alto riesgo trombótico.

5) Respuesta c) Las mujeres con malos antecedentes obstétricos y portadoras de trombofilia hereditaria no tiene indicación de profilaxis salvo que sean portadores homocigóticas del Factor V de Leyden u homocigóticas para el gen de la protrombina.