



Pacientes con trombofilias hereditarias y pérdida gestacional recurrente: incidencia¹

RESUMEN

Antecedentes: las trombofilias hereditarias son una tendencia genética a padecer eventos trombóticos clínicamente evidentes a edades tempranas, con recidivas frecuentes, sin causa aparente. En años recientes las trombofilias han ganado un lugar primario como factor de riesgo de anomalías en el embarazo.

Objetivo: conocer si existe relación directa entre trombofilias hereditarias y pérdida gestacional recurrente.

Material y método: estudio retrospectivo, lineal y descriptivo efectuado en la Clínica de Reproducción IMMUNOREP de pacientes atendidas entre enero de 2007 y diciembre 2012. Se incluyeron las pacientes con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente y trombofilia hereditaria, con estudios de laboratorio para trombofilias que incluyeran diversos genes: G1619A (factor V Leyden), H1299R R2 (polimorfismo de factor V) C677T (polimorfismo de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa), A1298C (mutación de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa), G20210A (mutación del gen de la protrombina), V34L (polimorfismo del factor XIII), 455G>A (mutación del gen del fibrinógeno), 4G/5G (inhibidor del activador del plasminógeno) y a/b L33P (polimorfismo ribosomal de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa).

Resultados: se revisaron 211 expedientes y sólo 10.4% de las pacientes tuvieron resultado negativo para trombofilias hereditarias, porcentaje que concuerda con los resultados de diferentes series de estudios en pacientes con pérdida gestacional recurrente inexplicable. La alteración genética de mayor prevalencia fue 4G/5G (85.5%) (inhibidor del activador del plasminógeno) en homocigotos y heterocigotos con 63.4 (120) y 22.4% (42), respectivamente.

Conclusiones: se demuestra la relación directa entre trombofilias y pérdida gestacional recurrente dependiente de si la paciente es heterocigota u homocigota para la enfermedad.

Palabras clave: trombofilias hereditarias, pérdida gestacional recurrente

José Daniel Flores-Alatriste¹
Sara Jacobo-Nájera²
Rubén Segura-Rodríguez
Jorge Jaroslav Stern-Colín y Nunes³

¹ Residente de tercer año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles del Pedregal, México DF.

² Residente de segundo año de la subespecialidad de Biología de la Reproducción, Hospital Ángeles del Pedregal, México DF

³ Médico biólogo de la Reproducción, Director de la Clínica de reproducción asistida IMMUNOREP, México DF.

Recibido: noviembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

¹ Trabajo ganador del tercer lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo (investigación básica) a las investigaciones presentadas por escrito en el 64 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 27 al 31 de octubre de 2013, México, DF.

Correspondencia

Dr. José Daniel Flores Alatriste
danielf.alatriste@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Flores-Alatriste JD, Jacobo-Nájera S, Segura-Rodríguez R, Stern-Colín y Nunes JJ. Pacientes con trombofilias hereditarias y pérdida gestacional recurrente: incidencia. Ginecol Obstet Mex 2014;82:383-388.

Patients with inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: incidence

ABSTRACT

Background: Inherited thrombophilia is a genetic tendency to suffer thrombotic events clinically evident at an early age, with frequent re-

currences without apparent cause. In recent years thrombophilia has earned a place as a primary risk factor for abnormal pregnancy.

Objective: To determine the incidence of hereditary thrombophilia in patients with recurrent pregnancy loss.

Material and method: A retrospective, linear and descriptive study was conducted at Clinic of Reproduction IMMUNOREP with patients treated from January 2007 to December 2012. The study included patients with a diagnosis of recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilia with laboratory studies of thrombophilia including different genes: G1619A (factor V Leiden), R2 H1299R (factor V polymorphism), C677T (methylenetetrahydrofolate reductase enzyme polymorphism), A1298C (methylenetetrahydrofolate reductase enzyme mutation), G20210A (mutation of the prothrombin gene), V34L (factor XIII polymorphism), 455G > A (fibrinogen gene mutation), 4G/5G (plasminogen activator inhibitor) and a/b L33P (ribosomal polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase enzyme).

Results: 211 files were reviewed and only 10.4% of patients were negative for hereditary thrombophilia, a percentage that is consistent with the results of different series of studies in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. The most prevalent genetic condition was 4G/5G (plasminogen activator inhibitor, 85.5%) in homozygous and heterozygous with 63.4% (120) and 22.4% (42), respectively.

Conclusions: It was demonstrated the direct relationship between thrombophilia and recurrent pregnancy loss depending on whether the patient is heterozygous or homozygous for the disease.

Key words: hereditary thrombophilia, recurrent pregnancy loss.

De acuerdo con la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) la pérdida gestacional recurrente es la consecutiva de tres embarazos antes de las 20 semanas, porcentaje que corresponde al 2% de todos los embarazos. La Sociedad Americana de Inmunología de la Reproducción la define como dos pérdidas consecutivas, que representan 5% de todos los embarazos. Esta discrepancia en la definición y la estadística se basa, en gran parte, en los resultados obtenidos en el intento del tercer o cuarto embarazo.

Hoy en día, el uso temprano de los recursos tecnológicos ayuda al clínico a estudiar a estas

pacientes. Existen diversas causas de pérdida gestacional recurrente, entre ellas: anomalías cromosómicas (50-60%), alteraciones uterinas (30%), disfunciones endocrinas (23%) y de origen inexplicable (20%).

Los exámenes de primer nivel en el estudio de la pareja con pérdida gestacional recurrente tienen el propósito de identificar los procesos que afectan la fisiología y anatomía normal reproductiva. Con esos estudios se consigue determinar 80% de las causas de la pérdida del embarazo; el diagnóstico preciso permite indicar el tratamiento específico. Hasta hace poco 20% de los casos eran de origen inexplicable; sin embargo,



debido a la adquisición de nuevas tecnologías este porcentaje se ha reducido incluso a 2-5%. Las pruebas inmunológicas y determinación de genes de trombofilias permiten diagnosticar entre 15 y 18% de los casos.

En años recientes las trombofilias han ganado un lugar primario como factor de riesgo para anomalías en el embarazo debido a que los resultados de diversos estudios han mostrado datos que sugieren una estrecha relación entre las trombofilias hereditarias, como la deficiencia de antitrombina, hiperhomocisteinemia, factor V de Leiden, variación en la protrombina G20210A, deficiencia de proteína S y C, y la pérdida gestacional recurrente.

El estudio de las trombofilias y su repercusión en las pacientes con pérdida gestacional recurrente ha demostrado que son las responsables incluso de 60% de las pérdidas gestacionales recurrentes de origen inexplicable. Las trombofilias son consecuencia de los cambios polimórficos en genes que codifican factores de coagulación y que predisponen a un estado procoagulante en la circulación útero-placentaria o de antifibrinólisis, ambos predisponen a mayor riesgo de pérdida gestacional. Existen dos tipos de trombofilias: adquiridas y hereditarias. En el primer grupo el síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (SAAF) es la causa más frecuente de trombofilias adquiridas, y la de mayor correlación con la pérdida gestacional recurrente y complicaciones del embarazo.

Las trombofilias hereditarias se definen, según el consejo conjunto de la OMS y la International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), como una tendencia genética a eventos trombóticos que son clínicamente evidentes a edades tempranas, con recidivas frecuentes sin causa aparente. No todos los rasgos fenotípicos de esta enfermedad siguen modelos de herencia mendeliana simple, por eso su presentación es compleja

y se definen como a cualquier fenotipo que no exhibe una herencia mendeliana regulada por un único gen. Debido a estas investigaciones se ha concluido que los individuos con más de un defecto genético tienen un riesgo más elevado de expresar clínicamente la enfermedad, en este caso la trombosis, que quienes tienen un solo defecto. Por lo tanto, los individuos homocigóticos tienen una enfermedad trombótica muy severa, mientras que los heterocigóticos manifiestan la enfermedad más tardíamente y más leve, dependiendo del número y gravedad de alteraciones en los genes específicos.

Puesto que la existencia, manifestación e incidencia de cada trombofilia hereditaria varía según las diversas razas y poblaciones debido a su potencial de afectación reproductiva es importante contar con datos certeros que aporten un mejor panorama de estas enfermedades en nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, lineal, descriptivo, consistente en la revisión de 211 expedientes de pacientes de la Clínica de Reproducción IMMUNOREP atendidas entre enero de 2007 y diciembre de 2012. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente y trombofilia hereditaria.

Criterios de inclusión: tener expediente de la Clínica de Reproducción IMMUNOREP, diagnóstico de pérdida gestacional recurrente y trombofilias hereditarias establecidas conforme a los protocolos de estudio aceptados. Se buscaron las siguientes alteraciones genéticas: G1619A (factor V Leyden), H1299R R2 (polimorfismo de factor V) C677T (polimorfismo de la enzima metileno-tetrahydrofolato reductasa), A1298C (mutación de la enzima metileno-tetrahydrofolato reductasa), G20210A (mutación del gen de la protrombina), V34L (polimorfismo

del factor XIII), 455G>A (mutación del gen del fibrinógeno), 4G/5G (inhibidor del activador del plasminógeno) y a/b L33P (polimorfismo ribosomal de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa). Para fines de este trabajo se consideró pérdida gestacional recurrente a dos pérdidas gestacionales consecutivas.

RESULTADOS

Se revisaron 211 expedientes de pacientes con diagnóstico de trombofilias y 189 arrojaron resultados de positividad para alguna o algunas mutaciones. La distribución de pacientes se reporta en la Figura 1.

De las 189 pacientes con positividad para alguna de las alteraciones genéticas estudiadas se contabilizó el número total y los porcentajes obtenidos para cada una de los defectos genéticos.

La alteración genética de mayor prevalencia fue 4G/5G (inhibidor del activador del plasminógeno) con 85.5%; en homocigotos 63.4% y en heterocigotos 22.4%. En segundo lugar de incidencia se encontró la alteración C677T (polimorfismo de la enzima metileno-tetrahidrofolato

reductasa) con en 123 pacientes (65.1%); los porcentajes para heterocigotos y homocigotos fueron 52.3 y 12.8%, respectivamente. En tercer lugar se encontró la alteración V34L que codifica para un polimorfismo del factor XIII en 97 pacientes (51.4%).

El Cuadro 1 muestra el desglose numérico total de las alteraciones genéticas para homocigotos y heterocigotos. Las pacientes con resultado negativo para trombofilias fueron 22 (10.4%), porcentaje que concuerda con diversas series en cuanto a pacientes que tendrán una presentación clínica de la enfermedad con un estudio genético negativo.

En esta población existen diversas alteraciones que codifican para una misma enzima, que en este caso es la metileno-tetrahidrofolato reductasa, como las alteraciones genéticas C677T (polimorfismo de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa), A1298C (mutación de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa) y a/b L33P (polimorfismo ribosomal de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa). La suma de las alteraciones genéticas fue 275, lo que significa que existen pacientes con una, dos e incluso tres alteraciones simultáneas. Al englobar los tres rubros las alteraciones de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa son las de mayor prevalencia en la población.

CONCLUSIONES

La repercusión negativa de las trombofilias hereditarias en las pacientes con pérdida gestacional recurrente se ha comprobado en diversas ocasiones, pero no por ello es una causa de fácil diagnóstico. En la actualidad no existen datos extensos de la incidencia de trombofilias hereditarias en pacientes con pérdida gestacional recurrente en la población latina y específicamente en la mexicana. La alteración genética más prevalente en este

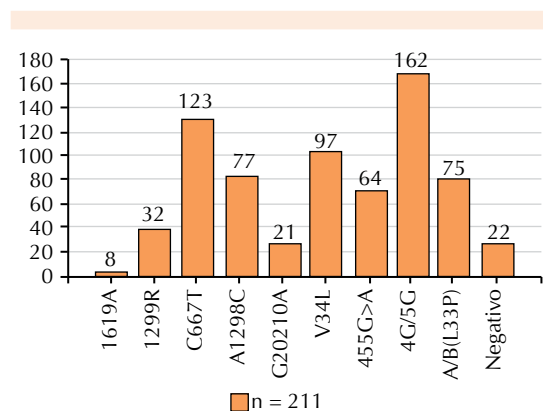


Figura 1. Distribución total de pacientes para cada una de las trombofilias estudiadas en el panel de laboratorio. Se incluyen las pacientes negativas en el panel.

**Cuadro 1.** Pacientes con alteraciones genéticas para trombofilias hereditarias

	G1691A	1229R	A1298C	C667T	G2021A	V34L	455G>A	4G/5G	A/B(L33P)
n= 189									
Heterocigoto	8	32	68	99	21	90	58	120	46
Homocigoto	0	0	9	24	0	7	6	42	21
Sin alteración	181	157	112	66	168	92	125	27	122
Total	8	32	77	123	21	97	64	162	75

Cuadro 2. Porcentaje total de trombofilias

	G1691A	1229R	A1298C	G2021A	455G>A	A/B(L33P)
n=189						
Heterocigotos	4.3	17	52.3	35.9	11.2	47.6
Homocigotos	0	0	12.8	4.9	0	3.8
% total	4.3	17	65.1	40.8	11.2	51.4

estudio fue 4G/5G (85.5%), inhibidor del activador del plasminógeno, que se encontró en homocigotos y heterocigotos. Estos datos son de suma importancia porque difieren de los de otras poblaciones donde la alteración genética de mayor prevalencia es la del gen G1619A que codifica para el factor V Leyden. El análisis estadístico de esta población mostró que un porcentaje considerable de pacientes (10.4%) tendrá resultados negativos en los estudios de laboratorio para trombofilias hereditarias.

Este estudio analizó genéticamente las alteraciones puntuales para cada uno de los defectos descritos. Debido al tipo de herencia existen diversas alteraciones que al final afectarán a una misma enzima o factor. La incidencia de presentación clínica de la enfermedad no es la misma que la de la alteración genética específica.

Disponer de mayor información acerca de la heterocigocidad u homocigocidad para trombofilias hereditarias en una paciente con pérdida gestacional recurrente permite prever la forma de presentación clínica, su severidad, lo que orienta a un pronóstico reproductivo más exacto. Diversos estudios han demostrado la relación

directa entre trombofilias y pérdida gestacional recurrente dependiente de si se es heterocigota u homocigota para la enfermedad. Por esto las mujeres con pérdida gestacional recurrente deben entrar a protocolos que aporten los elementos necesarios para establecer el diagnóstico de la enfermedad de base.

REFERENCIAS

1. Baek KH, Lee EJ, Kim YS. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med* 2007;13:310-317.
2. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:229-234.
3. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:91-102.
4. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012;10: 1320-1325.
5. Bogdanova N, Markoff A. Hereditary thrombophilic risk factors for recurrent pregnancy loss. *J Community Genet* 2010;1:47-53.
6. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.
7. D'Uva M, Micco PD, Strina I, Placido GD. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *J Clin Med Res* 2010;2:18-22.

8. Bates SM. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:166-172.
9. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:250-255.
10. Rasmussen A, Ravn P. High frequency of congenital thrombophilia in women with pathological pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:808-817.
11. Robertson L, Wu O, Langhome P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-196.
12. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research*. 2009;123:S16-S21.
13. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie* 2008;28:130-134.
14. Ivanov P, Gecheva S, Tsvyatkovska T, Georgieva G, et al. Inherited thrombophilic factors in women with secondary infertility. *Akush Ginekol (Sofia)* 2012;51:3-7.
15. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3:1603-1610.
16. Vormittag R, Pabinger I. Thrombophilia and pregnancy complications. *Hamostaseologie* 2006;26:59-62.
17. Alfirevic Z, Roberts D, Martiew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.