



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DOCTORAL EN CIENCIAS MÉDICAS



CONSTRUCCIÓN TEÓRICA SOBRE TROMBOFILIAS
Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE:
IMPLICACIONES MÉDICAS Y OBSTÉTRICAS

Autora

Carla Elizabeth Lozada Sánchez

Tutor

Dr. José Alberto Cabrera Martín

Valencia, junio 2024



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO



PROGRAMA DOCTORAL EN CIENCIAS MÉDICAS

CONSTRUCCIÓN TEÓRICA SOBRE TROMBOFILIAS
Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE:
IMPLICACIONES MÉDICAS Y OBSTÉTRICAS

Autora

Carla Elizabeth Lozada Sánchez

Tutor

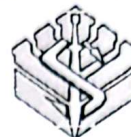
Dr. José Alberto Cabrera Martín

Tesis Doctoral que se presenta ante la Comisión Coordinadora del Doctorado en Ciencias

Médicas de la Universidad de Carabobo para su aprobación y optar al

Título de **Doctor en Ciencias Médicas**

Valencia, junio 2024



ACTA DE DISCUSIÓN DE TESIS DOCTORAL

En atención a lo dispuesto en los Artículos 145, 147, 148 y 149 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 146 del citado Reglamento, para estudiar la Tesis Doctoral titulada:

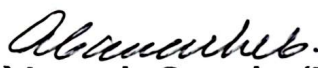
CONSTRUCCIÓN TEÓRICA SOBRE TROMBOFILIAS Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE: IMPLICACIONES MÉDICAS Y OBSTÉTRICAS

Presentada para optar al grado de **Doctor (a) en Ciencias Médicas** por el (la) aspirante:

LOZADA S., CARLA E.
C.I. - V.- 7.126.840

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): José Cabrera. C.I.V.- 4.360.840, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **26/02/2025**


Dr. (a) Luzardo Canache (Presidente)


Dr. Dario Saturno

C.I.

Fecha

4863270

26-02-25


Dr. (a) Huijades Urbina

C.I.

Fecha

5173779

26/2/2025

TD: 118-24



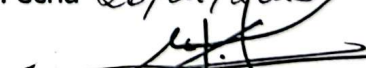

Dr. (a) Evelyn Figueroa

C.I.

Fecha

4.451.182

26/02/2025


Dr. (a) Carlos Cabrera

C.I.

Fecha

3.984.101

26-2-2025

DEDICATORIA

A mi familia, por haberme permitido compartir el tiempo que les pertenece.

A mis Padres, Luis e Ivelisse, cristales impolutos que me siguen mostrando el deber ser.

A mi esposo, Guillermo, mi apoyo incondicional, tronco fuerte que me ha sostenido. Jamás permitió que decayera. Me levantó muchas veces, compartió mis desvelos, caminó conmigo todo el tiempo y sigue acompañándome y animándome a seguir adelante.

A mis hijos, Alejandro Jesús, Augusto Rafael (mi ángel en el cielo), Andrés Eduardo y Peter Kurt, mis amores...por entender mis ausencias durante el tiempo dedicado en llegar a la meta.

A mi Profesor, Dr. Efraín Sukerman Voldman (*in memorian*), quien, desde mi época de estudiante de Medicina, hizo que me enamorara de la atención a la embarazada con patologías médicas. ¡¡¡Jefe, sigues en mi corazón!!!

AGRADECIMIENTOS

A Papá Dios y su Santa Madre, por darme salud y fortaleza en el alma para lograr este anhelo de vida. ¡¡¡Gracias Papá Dios...gracias Virgencita!!!

A mi Tutor, Dr. José Alberto Cabrera Martín, por creer en este estudio desde el 1er día. A pesar de la distancia física supo estar siempre presente y mostrarme el camino a seguir, animándome a crear nuevos paradigmas. ¡¡¡Gracias Dr. Cabrera, muchas gracias!!!

A mis colegas Especialistas en Obstetricia y Ginecología, por creer en mi juicio clínico al referirme sus pacientes. ¡¡¡Gracias!!!

A mis queridas pacientes, razón de mi práctica clínica, quienes confiaron y permitieron que este sueño se pudiese cumplir, al aceptar dar a conocer sus vidas para que otras logren la anhelada maternidad feliz. ¡¡¡A cada una de ustedes, gracias!!!

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE GRAFICAS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA.	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos de la investigación	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Justificación de la investigación	20
Delimitación del estudio	23
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	24
Antecedentes de la investigación	24
Bases teóricas	32
Trombofilias	32
Clasificación de las trombofilias	36
Diagnóstico de las trombofilias	43
Tratamiento de las trombofilias	47
Definición de términos	48
Bases legales	50
Aspectos éticos de la investigación	56
Operacionalización de variables	59
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	63
Abordaje de la investigación	63
Enfoque empírico – analítico	65
Tipo y diseño de la investigación	68
Población y muestra	69

Técnica e instrumentos de recolección de datos	70
Análisis de datos	72
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	73
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	86
CAPITULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	98
Conclusiones	98
Recomendaciones	102
CAPÍTULO VII. TROMBOFILIAS Y SU IMPACTO EN LA SALUD MATERNA Y FETAL: UNA CONSTRUCCIÓN TEÓRICA	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
Anexo A: Consentimiento informado	123
Anexo B: Ficha de registro	125

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Pag
1	Características epidemiológicas de las pacientes con trombofilias.	74
2	Características obstétricas de las pacientes con trombofilias	76
3	Alteraciones de las pruebas diagnósticas en trombofilias adquiridas y hereditarias.	78
4	Tratamiento recibido, complicaciones médicas y obstétricas presentes en las gestantes asociadas con la presencia de trombofilias.	79
5	Caracterización de resultados perinatales en las gestantes con trombofilias.	82
6	Tipo de trombofilias según la cantidad de pérdidas gestacionales.	84

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico	Descripción	Pag
1	Distribución de la muestra a partir de los grupos de edad	126
2	Distribución de la muestra a partir del estado civil	127
3	Distribución de la muestra a partir del grado de instrucción	128
4	Distribución de la muestra a partir de la procedencia	129
5	Distribución de la muestra a partir del antecedente de aborto	130
6	Distribución de la muestra a partir de la cantidad de abortos	131
7	Distribución de la muestra a partir de la cantidad de gestas	132
8	Distribución de la muestra a partir del trimestre de la última pérdida gestacional	133
9	Distribución de la muestra a partir del diagnóstico anterior de trombofilia	134
10	Distribución de la muestra a partir de las alteraciones de las pruebas diagnósticas para SAF	135
11	Distribución de la muestra a partir del gen expresado en las trombofilias de tipo hereditaria	136
12	Distribución de la muestra a partir del gen expresado en la trombofilia combinada (SAF + Hereditaria)	137
13	Distribución de la muestra a partir de los genes expresados en la trombofilia doble hereditaria	138
14	Distribución de la muestra a partir del tratamiento recibido	139
15	Distribución de la muestra a partir de la presencia de complicaciones médicas	140
16	Distribución de la muestra a partir del tipo de complicación médica presentada	141
17	Distribución de la muestra a partir de la presencia de complicaciones obstétricas	142
18	Distribución de la muestra a partir del tipo de complicación obstétrica presentada	143
19	Distribución de la muestra a partir de la presencia de complicaciones posteriores embarazo	144
20	Distribución de la muestra a partir del tipo de complicación posterior al embarazo	145
21	Distribución de la muestra a partir de la resolución del embarazo	146
22	Distribución de la muestra a partir de la edad gestacional a la resolución	147
23	Distribución de la muestra a partir del motivo de la interrupción	148
24	Distribución de la muestra a partir del sexo del recién nacido	149
25	Distribución de la muestra con trombofilia hereditaria según ocurrencia de la pérdida gestacional y polimorfismos involucrado	150
26	Distribución de la muestra con trombofilia combinada (SAF + hereditaria) según ocurrencia de la pérdida gestacional y polimorfismos involucrado	151
27	Distribución de la muestra con trombofilia doble hereditaria según ocurrencia de la pérdida gestacional y polimorfismos involucrado	152



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DOCTORAL EN CIENCIAS MÉDICAS



CONSTRUCCIÓN TEÓRICA SOBRE TROMBOFILIAS
Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE:
IMPLICACIONES MÉDICAS Y OBSTÉTRICAS

Autor: Carla Elizabeth Lozada Sánchez

Tutor: Dr. José Alberto Cabrera Martín

Año, 2024

RESUMEN

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, por lo que resulta relevante profundizar en la relación entre éstas y la presencia de trombofilias a fin de comprender mejor su impacto médico-obstétrico en la población venezolana. **Objetivo:** Generar premisas teóricas para comprender las PGR relacionadas con trombofilias y sus implicaciones médico-obstétricas. **Metodología:** Abordaje cuantitativo positivista con enfoque empírico-analítico en gestantes atendidas en la consulta de Medicina Interna entre 2019 y 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:** En las pacientes estudiadas 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 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 configuran 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



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DOCTORAL EN CIENCIAS MÉDICAS



THEORETICAL CONSTRUCTION ON THROMBOPHILIA
AND RECURRENT GESTATIONAL LOSS:
MEDICAL AND OBSTETRIC IMPLICATIONS

Author: Carla Elizabeth Lozada Sánchez

Tutor: Dr. José Alberto Cabrera Martín

Año, 2024

ABSTRACT

Recurrent Pregnancy Loss (RPL) continues to generate controversies in reproductive medicine because in most cases it is not possible to determine the cause, so it is relevant to delve into the relationship between these and the presence of thrombophilias in order to better understand their medical-obstetric impact in the Venezuelan population. **Objective:** To generate theoretical premises to understand RGLs related to thrombophilias and their medical-obstetric implications. **Methodology:** Positivist quantitative approach with an empirical-analytical focus in pregnant women seen in the Internal Medicine consultation between 2019 and 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 are 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 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.

Con la finalidad de consolidar la construcción teórica sobre los elementos que engloban esta realidad se presenta esta Tesis Doctoral, estructurada en los siguientes capítulos: En el **Capítulo I** se plantea la problemática del tema objeto del estudio, se detallan los objetivos generales y específicos establecidos, se destaca su justificación, así como la delimitación de la investigación. En el **Capítulo II** se muestra el marco teórico referencial del proyecto, los antecedentes, bases teóricas y legales pertinentes al estudio. En el **Capítulo III** se describen los parámetros de la metodología en la que se sustenta el estudio, desarrollándose los aspectos epistemológicos, el método, las características de las participantes, las técnicas de recolección y procesamiento de la información. El **Capítulo IV**, representa la exposición de los resultados de la investigación, conformado por los hallazgos, la síntesis de los principales descubrimientos y aportes originales de la investigación, para posteriormente ser

discutidos, analizados y presentados en el **Capítulo V**.

El **Capítulo VI**, da cuenta de las conclusiones y recomendaciones derivadas de la investigación. Finalmente, en el **Capítulo VII** se incluyen una serie de premisas, afirmaciones o supuestos que sustentan el trabajo, sobre las cuales se construye toda la investigación y que proporcionan una estructura lógica y coherente para el estudio.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de la PGR representa un término que sigue generando controversias. Clásicamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define 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 refiere 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, tanto que cerca del 50-80% de las concepciones se pierden 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⁾.

De manera general, aunque las PGR pueden suceder por diferentes causas, parece ser cada vez más evidente una relación entre éstas y las trombofilias. 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⁾.

Estos abortos a repetición representan una situación muy compleja, ya que su causa en parte es de origen desconocido (50%)⁽⁹⁾. La principal preocupación de la pareja con PGR es la causa y el riesgo de recurrencia. Las etiologías para PGR incluyen anomalías genéticas, enfermedades endocrinas, anomalías uterinas, SAF, trombofilias (hereditarias o adquiridas), 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 como de riesgo para las PGR por las siglas en inglés ⁽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 y C, produciéndose otras reacciones en cadena que finalmente generan trombina^(11,12). Las trombofilias se dividen en hereditarias y adquiridas. Las reconocidas como hereditarias son: factor V de Leiden (FVL), factor II protrombina G20210A (FII), deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, disfibrinogenemias hereditarias y deficiencia hereditaria de factor XII.^(11,12)

La principal trombofilia adquirida es el síndrome antifosfolípido (SAF), pero se consideran también como trombofilias adquiridas 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 Metiltetrahidrofolatoredutasa (MTHFR), además de aumento de los niveles de factores de la coagulación, ambas situaciones consideradas en la actualidad como trombofilias por mecanismo mixto, es decir, hereditario y adquirido en conjunto. Debe señalarse, que ser portador de una trombofilia hereditaria, no excluye de desarrollar una trombofilia adquirida, en particular el SAF^(11,12).

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, 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 se están considerando 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. Varios estudios muestran que el aumento de la edad materna está asociado con la incidencia de abortos espontáneos ^(13, 14). Las tasas de aborto espontáneo en mujeres con PGR fueron casi idénticas en mujeres de 31 a 35 años y de 36 a 39 años (38 a 40%), pero aumentará al 70% en mujeres de edad de 40 a 44 años ⁽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.

Se ha observado en diferentes estudios epidemiológicos que la PGR está asociada con obesidad, 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. También se ve que las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) exhiben un aumento de la tasa de abortos espontáneos y PGR, pero 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.^(13,14)

Hay estudios que sugieren que la PGR aumenta 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^(13, 14).

Sin embargo, además de los factores genéticos e inmunológicos, que son los motivos más reconocidos en estos casos, también pueden deberse a trombofilias. 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.

Para diagnosticar una trombofilia, 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 trombofilia 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, un 1.7% se traduce en tasas de mortalidad en el puerperio o durante el embarazo, especialmente en países como México⁽¹⁵⁾. En este sentido, Khan KS et al, 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, la tasa de mortalidad en Europa es de aproximadamente 544.000 casos de muertes por trombosis, 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 media 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⁾. De esta forma, por todo lo anteriormente expuesto resulta de interés profundizar sobre el estudio de las PGR, su relación con las trombofilias y sus consecuencias médico – obstétricas, a fin de aportar información que permita caracterizarlas y conocer el comportamiento actual en nuestra población a estudiar.

1.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Generar un cuerpo de premisas teóricas para la comprensión de las pérdidas gestacionales recurrentes relacionadas con las trombofilias y sus implicaciones médico- obstétricas.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características epidemiológicas y obstétricas de las pacientes con trombofilias.
2. Describir las alteraciones en los parámetros de las pruebas diagnósticas de trombofilias adquiridas y hereditarias.
3. Identificar las complicaciones médicas y obstétricas presentes en las gestantes asociadas con la presencia de trombofilias.
4. Caracterizar el resultado perinatal de las gestantes con trombofilias.
5. Relacionar el tipo de trombofilias con la ocurrencia de pérdidas gestacionales recurrentes

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La trombofilia 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⁽¹³⁾. Esta alteración se detecta seis veces más en embarazadas que en la población general⁽¹⁴⁾.

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).

Algunos estudios han encontrado una asociación significativa entre trombofilia y tromboembolismo venoso, incluso 34 veces más⁽²⁰⁾, sobre todo cuando coexiste la mutación del factor V de Leiden en su variante homocigótica ⁽²¹⁾. Otros han reportado que existe un riesgo 3,6 mayor de muerte fetal⁽²²⁾ y de 8,8 para pérdida gestacional recurrente⁽²³⁾. En la bibliografía se encuentran publicaciones internacionales al respecto, pero muy pocos estudios nacionales que describan a las trombofilias y su impacto en el binomio madre- feto.

Es relevante profundizar en la investigación de las PGR, su vínculo con las trombofilias y las implicancias médico-obstétricas. Esto permitirá caracterizarlas y comprender su comportamiento actual en nuestra población 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*

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.

El conocimiento suficiente en cuanto al diagnóstico y tratamiento ya que el hecho de investigar estas condiciones permite identificar las causas subyacentes de las PGR, 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 trombofilias 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

analizar las implicaciones médico - obstétricas de la presencia de trombofilias en gestantes con PGR.

1.4 DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizará entre las pacientes atendidas en la consulta de medicina interna en el Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos piso 3 consultorio 33 en Valencia, Estado Carabobo, Venezuela en el periodo comprendido entre los años 2019-2023.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Como pioneros en el estudio del fenómeno de las trombofilias y las características de estas pacientes, se menciona el estudio llevado a cabo por Castillo, Girón y Cabrera ⁽²⁴⁾ 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 $\beta 2$ 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 ⁽²⁴⁾.

Por su parte, Reyes *et al.* (2016) en 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. Entre los hallazgos de la investigación se cuentan 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 morbilidad materno fetal ⁽²⁵⁾.

Asimismo, Ceñal C. en el 2018 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 ⁽²⁶⁾.

Por su parte, Gutiérrez-Castañeda MR y Font-López KC (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 ⁽¹³⁾.

A su vez Alijotas-Reig J *et al.* en el 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 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 ⁽²⁷⁾.

Para el año 2019, Quintana Quirós, 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⁽²⁸⁾.

Por su parte, Cayón A. en los meses de enero y febrero del año 2019, llevó a cabo una revisión bibliográfica. A partir del estudio enfatizan que las intervenciones deben ir encaminadas a la prevención y manejo de los factores de riesgo que influyen en la salud de las personas con SAF, como son la hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, hábito tabáquico, alimentación, obesidad y el sobrepeso. Así como a

fomentar el conocimiento acerca de la administración y efectos derivados de los fármacos utilizados⁽²⁹⁾.

Más recientemente, Llaguno *et al.* en el 2020 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 trombóticas 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 aspirina y heparina, aunque existen controversias al respecto.⁽³⁰⁾

La trombofilia hereditaria es un factor de riesgo para tromboembolismo venoso tanto en mujeres como en hombres, pero el papel de cada trombofilia hereditaria en mujeres con PGR no ha sido bien aclarado. En este sentido, García-Quesada J et al, en el 2020, estudiaron los marcadores de riesgo para trombofilia: MTHFR, Ac Lúpico, mutación del Factor II y Factor V Leyden. 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 factor V Leyden, 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 trombóticos, por lo tanto, conocer su prevalencia en determinada población es de gran importancia para ayudar al clínico a llegar a un diagnóstico adecuado.⁽³¹⁾

Los resultados han sido inconsistentes en cuanto a la prevalencia de la trombofilia hereditaria en mujeres con PGR y controles fértiles. En un estudio de casos y controles realizado por Carp *et al.*, las incidencias de mutaciones FVL, FII y la enzima Metiltetrahidrofolatoredutasa (MTHFR) C677T (MTHFR C677T) no fueron diferentes entre 108 mujeres con antecedentes de más de tres abortos espontáneos y 82 controles sanos⁽³²⁾. Sin embargo, Coulam *et al.* 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)⁽³³⁾. Según los informes seriados de trombofilia hereditaria investigadas en coreanas con PGR inexplicables, los polimorfismos de MTHFR C677T y MTHFR A1298C, no fueron diferentes entre estas y controles fértiles^(34,35).

En este sentido, en una revisión sistemática publicada Wu O *et al* en 2006, los cocientes de probabilidades de las mutaciones de los genes FVL, FII, MTHFR y la deficiencia de proteína S 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.⁽³⁶⁾

Por su parte, Tirado-Garcia MI⁽³⁷⁾. En 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 Factor V Leiden (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. ⁽³⁷⁾

Kim MY et al en el 2018, encontraron que las pacientes embarazadas con LES y/o anticuerpos antifosfolípidos, el aumento de Bb y sC5b-9 detectable al inicio del embarazo es un fuerte predictor de resultados adversos en éste y respalda la activación del complemento, en particular la vía alternativa, como contribuyente a la presencia de éstas. La placentación se establece en un ambiente bajo de oxígeno con remodelación vascular activa y coagulación adecuada. En las primeras etapas del

embarazo, la saturación de oxígeno intrauterino es relativamente bajo cuando la implantación y la placentación están progresando, mientras que los vasos sanguíneos en la decidua se transforman para prepararse para un suministro de sangre suficiente a la placenta. La placentación aberrante ocurre cuando el suministro de sangre a la placenta se reduce anormalmente, lo que lleva a diversas complicaciones obstétricas como aborto espontáneo, preeclampsia (PE), parto prematuro (PP), crecimiento fetal restringido (CFR) y muerte fetal (MF) ⁽³⁸⁾.

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 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 trombofilias. Por lo tanto, las trombofilias no son enfermedades, son una predisposición a la formación espontánea de trombos ⁽³²⁻³⁵⁾.

La expresión trombofilia, 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”. Folia: 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 trombofilias 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.⁽³⁹⁾

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 siguientes 30 años para iniciar el entendimiento del complejo problema de la formación del coágulo. 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⁽⁴⁰⁾.

En 1994, treinta años después, las publicaciones casi simultáneas de investigadores como Schafer *et al* y de Monroe *et al*, coinciden para presentar una

“nueva cascada”, que ha sido reconocida y aceptada internacionalmente. La “nueva cascada” 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.

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:

- **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.

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 ⁽³⁹⁾.

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.⁽⁴⁰⁾ 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 llamadas 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 trombofilia⁽⁴¹⁾.

Las trombofilias 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 trombofilia 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 tromboembolismo venoso o con antecedentes positivos en familiares de primer grado.⁽³⁵⁾

2.2.2 Clasificación de las trombofilias

Las trombofilias se clasifican usualmente en hereditarias y adquiridas, aunque otros autores las clasifican en⁽⁴²⁾ :

- **Primarias:**
 - Hereditarias: déficit de antitrombina III, déficit de proteína C o proteína S, factor V de Leiden, factor II mutación G20210A de la protrombina.

○Adquiridas: síndrome antifosfolípido, 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 proteína C activada no asociada a factor V de Leiden)

- **Secundarias:** embarazo/puerperio, procesos médicos agudos, cirugías, síndrome de hiperestimulación ovárica. ⁽⁴²⁾.

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 proteína C, deficiencia de proteína S, y las que aumentan su función: resistencia a la proteína C activada, factor V de Leiden (FVL), factor II o mutación G20210A de la protrombina (FII), las mutaciones de MTHFR, hiperhomocisteinemia, antitrombina III (AT- III). En este rubro también se incluyen las disfibrinogenemias y la homocistinuria. Vale la pena destacar que la mutación del FVL constituye 50 a 60% de las causas de trombofilia hereditaria en algunos estudios. ⁽³⁵⁾

Los diversos polimorfismos de las principales trombofilias hereditarias se describen como sigue⁽⁴³⁾:

- **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 TRFH también tenemos a 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.^(44,45)

El gen de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H) o gen MTHFR (OMIM: 607093) está ubicado en el brazo corto (p) del cromosoma 1 (ubicación citogenética: 1p36.22). El gen MTHFR codifica una enzima, la metilentetrahidrofolato 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.⁽⁴⁶⁾

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.⁽⁴⁷⁾

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^(47,48), labio o paladar hendido⁽⁴⁹⁾, hipertensión⁽⁵⁰⁾, preeclampsia y complicaciones del embarazo^(51,52), trombosis⁽⁵³⁾, trisomía 21⁽⁵⁴⁾ entre otras.

Por su parte, las TRFA 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 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. ^(55,56).

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) ⁽⁵⁵⁾.

Los 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: Beta-2-Glicoproteína-1 (β 2GPI), proteína C, proteína S, anexina V, kininógeno de alto y bajo peso molecular, trombomodulina, FVL y factor VII. En 1990, tres grupos de investigadores (Galli *et al*, McNeil *et al*, y Matsuura *et al*) de manera casi simultánea demostraron que el principal blanco antigénico de los AAF es la β 2GPI ^(56,57,58).

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 ⁽⁵⁹⁾.

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 ⁽⁵⁹⁾.

Se ha demostrado daño tisular a nivel placentario en la pérdida fetal asociada al SAF. Di Simone et al mostraron en un sistema in vitro 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⁽⁶⁰⁾. En resumen, el SAF es un

proceso inmuno-trombótico o trombo-inflamatorio.

2.2.3 Diagnóstico de las trombofilias

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

Existen criterios clínicos para el diagnóstico de SAF tales como⁽³⁵⁾:

- 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 Preeclampsia o Insuficiencia Placentaria Severa
- 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 ⁽³⁵⁾.

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

- aCL 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 ^(37,61).

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).

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 simultanea de SNP asociados a la trombosis: FVL, FII, MTHFR C677T y MTHFR A1298C.

- **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 frio 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 ouch Thermal Cycler. 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 ⁽⁶²⁾.

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.⁽⁶³⁾

- **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⁽⁶²⁾

2.2.4 Tratamiento de las trombofilias

Cada vez más estudios apoyan el uso de AAS y heparina para tratar a las mujeres con TRF durante el embarazo por sus efectos antiagregante plaquetario para ASA y antitrombótico/anticoagulante para la heparina, terapéutica por demás lógica, cuando estamos en presencia de patologías protrombóticas. Las heparinas de bajo peso molecular (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^(37,64).

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 ⁽⁵⁵⁾.

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 100 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. ^(37,61,64)

2.2.5 Definición de términos básicos

Aborto espontáneo: pérdida no provocada del embarazo antes de las 20 semanas o 500 g de peso.

Aborto: interrupción del embarazo cuando el embrión o feto todavía no es viable fuera del vientre materno antes de las 20 semanas de gestación.

Alelo: Una de las dos o más versiones de una secuencia genética en determinada región de un cromosoma.

Amenaza de aborto: sangrado vaginal antes de las 20 semanas de embarazo, con actividad cardíaca embrionaria o fetal y cuello uterino cerrado.

Embarazo: Es la condición de la mujer que se extiende entre la implantación del blastocisto en el endometrio y el parto.

Éxitus fetal u Óbito fetal: ausencia de signos de vitalidad fetal a partir de las 20 semanas + 1 día de gestación.

Heterocigoto: Individuo que posee alelos diferentes en uno o más loci respecto a un carácter específico.

Homocigoto: Individuo en el cual ambos alelos en un locus determinado son idénticos.

Metiltetrahidrofolato reductasa: es una enzima que actúa como cofactor en la vía de metilación de la homocisteína a metionina.

Mortalidad perinatal: incluye el éxitus fetal intrauterino (desde las 20 semanas de gestación) y el éxitus neonatal hasta los 27 días posteriores al nacimiento (incluidos).

Nacido vivo: independientemente de la edad gestacional, cualquier feto nacido con signos de vitalidad.

Pérdida gestacional temprana: embarazo intrauterino no viable, determinado hasta la semana 12+6.

Polimorfismo: la presencia de dos o más formas variantes de una secuencia específica de ADN que puede producirse entre diferentes personas o poblaciones.

Trombofilia Combinada: a la presencia de trombofilia adquirida y trombofilia hereditaria en una misma paciente.

Trombofilia Doble Hereditaria: a la presencia de dos trombofilias hereditarias en una misma paciente.

2.3 BASES LEGALES

CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA⁽⁶⁵⁾

Artículo 46. Toda persona tiene derecho a que se respete su integridad física, psíquica y moral.

Numeral 3. Ninguna persona será sometida sin su libre consentimiento a experimentos científicos, o a exámenes médicos o de laboratorio, excepto cuando se encontrare en peligro su vida o por otras circunstancias que determine la ley.

Artículo 83. La salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios. Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud, así como el deber de participar activamente en su promoción y defensa, y el de cumplir con las medidas sanitarias y de saneamiento que establezca la ley, de conformidad con los tratados y convenios internacionales suscritos y ratificados por la República.

Artículo 84. Para garantizar el derecho a la salud, el Estado creará, ejercerá la rectoría y gestionará un sistema público nacional de salud, de carácter intersectorial, descentralizado y participativo, integrado al sistema de seguridad social, regido por los principios de gratuidad, universalidad, integralidad, equidad, integración social y

solidaridad. El sistema público nacional de salud dará prioridad a la promoción de la salud y a la prevención de las enfermedades, garantizando tratamiento oportuno y rehabilitación de calidad. Los bienes y servicios públicos de salud son propiedad del Estado y no podrán ser privatizados. La comunidad organizada tiene el derecho y el deber de participar en la toma de decisiones sobre la planificación, ejecución y control de la política específica en las instituciones públicas de salud.

Artículo 85. El financiamiento del sistema público nacional de salud es obligación del Estado, que integrará los recursos fiscales, las cotizaciones obligatorias de la seguridad social y cualquier otra fuente de financiamiento que determine la ley. El Estado garantizará un presupuesto para la salud que permita cumplir con los objetivos de la política sanitaria. En coordinación con las universidades y los centros de investigación, se promoverá y desarrollará una política nacional de formación de profesionales, técnicos y técnicas y una industria nacional de producción de insumos para la salud. El Estado regulará las instituciones públicas y privadas de salud.

Artículo 86. Toda persona tiene derecho a la seguridad social como servicio público de carácter no lucrativo, que garantice la salud y asegure protección en contingencias de maternidad, paternidad, enfermedad, invalidez, enfermedades catastróficas, discapacidad, necesidades especiales, riesgos laborales, pérdida de empleo, desempleo, vejez, viudedad, orfandad, vivienda, cargas derivadas de la vida familiar y cualquier otra circunstancia de previsión social. El Estado tiene la obligación de asegurar la efectividad de este derecho, creando un sistema de

seguridad social universal, integral, de financiamiento solidario, unitario, eficiente y participativo, de contribuciones directas o indirectas. La ausencia de capacidad contributiva no será motivo para excluir a las personas de su protección. Los recursos financieros de la seguridad social no podrán ser destinados a otros fines. Las cotizaciones obligatorias que realicen los trabajadores y las trabajadoras para cubrir los servicios médicos y asistenciales y demás beneficios de la seguridad social podrán ser administrados sólo con fines sociales bajo la rectoría del Estado. Los remanentes netos del capital destinado a la salud, la educación y la seguridad social se acumularán a los fines de su distribución y contribución en esos servicios. El sistema de seguridad social será regulado por una ley orgánica especial.

LEY DEL EJERCICIO DE LA MEDICINA⁽⁶⁶⁾

TITULO III. CAPÍTULO II DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

Artículo 107. En el tratamiento del paciente, el médico puede emplear nuevos procedimientos terapéuticos si después de un juicio cuidadoso, considera probable el restablecimiento de la salud o el alivio del sufrimiento.

Artículo 108. La persona debe hallarse bien informada de la finalidad del experimento y de sus riesgos y dar su libre consentimiento. En caso de incapacidad legal o física, el consentimiento debe obtenerse por escrito del representante legal del paciente y a falta de éste, de su familiar más cercano y responsable.

Artículo 109. El método que simultáneamente implica investigación clínica y procedimiento terapéutico, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, solo puede justificarse cuando involucra valor terapéutico para el paciente.

CÓDIGO DE DEONTOLOGÍA MÉDICA⁽⁶⁷⁾

TÍTULO II. CAPÍTULO PRIMERO.

DEBERES GENERALES DE LOS MÉDICOS

Artículo 13° El papel fundamental del médico es aliviar el sufrimiento humano, sin que motivo alguno, ya sea personal, colectivo, religioso o político, lo separen de este noble objetivo.

Artículo 14° El médico se halla autorizado para emitir diagnóstico e indicar tratamientos; pero un médico no debe, salvo en circunstancias excepcionales, formular diagnósticos o aplicar procedimientos terapéuticos que excedan su competencia o sus posibilidades.

Artículo 15° El médico no expondrá a su paciente a riesgos injustificados. Pedirá su consentimiento para aplicar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que considere indispensables y que puedan afectarlo física o psíquicamente. Se entiende por riesgos injustificados aquellos a los cuales sea sometido el paciente y que no correspondan a las condiciones clínico-patológicas del mismo.

Artículo 16º La responsabilidad del médico por reacciones adversas, inmediatas o tardías, producidas por efecto de la aplicación de procedimientos diagnósticos o terapéuticos no irán más allá del riesgo previsto. El médico advertirá de él al paciente a sus familiares o allegados. El médico cumple con la advertencia del riesgo previsto con el aviso que en forma prudente haga a su paciente o a sus familiares o allegados con respecto a los efectos adversos que, en su concepto, dentro del campo de la práctica médica, puedan llegar a producirse como consecuencia del procedimiento diagnóstico o terapéutico.

Artículo 17º Teniendo en cuenta que el procedimiento diagnóstico o terapéutico puede comportar efectos adversos o de carácter imprevisible, el médico no será responsable por resultados desfavorables, inmediatos o tardíos, de imposible o difícil previsión dentro del campo de la práctica médica

TÍTULO V. CAPÍTULO CUARTO.

DE LA INVESTIGACIÓN EN LOS SERES HUMANOS

Artículo 191º La investigación clínica debe inspirarse en los más elevados principios éticos y científicos, y no debe realizarse si no está precedida de suficientes pruebas de laboratorio y del correspondiente ensayo en animales de experimentación. La investigación clínica es permisible cuando es realizada y supervisada por personas científicamente calificadas y sólo puede efectuarse cuando la importancia del objetivo guarda proporción con los riesgos a los cuales sea expuesta la persona.

Artículo 192° El médico responsable de la investigación clínica debe tomar precauciones especiales cuando la personalidad del sujeto pueda alterarse por el empleo de drogas o por cualquier otro factor implícito en la experimentación.

Artículo 193° En el tratamiento del paciente, el médico puede emplear nuevos procedimientos terapéuticos si después de un juicio cuidadoso, considera probable el restablecimiento de la salud o el alivio del sufrimiento.

Artículo 194° El sujeto debe hallarse bien informado de la finalidad del experimento y de sus riesgos y dar su libre consentimiento. En caso de incapacidad legal o física el consentimiento debe obtenerse por escrito del representante legal del paciente y a falta de éste, de su familiar más cercano y responsable.

Artículo 195° Sólo cuando involucra valor terapéutico para el paciente es válida la utilización del método que, simultáneamente, implique investigación clínica y procedimiento terapéutico con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos.

Artículo 196° En casos de investigación clínica con fines científicos en sujetos sanos es deber primordial del médico ejercer todas las medidas tendentes a proteger la vida y la salud de la persona sometida al experimento. Explicar al sujeto bajo experimentación, la naturaleza, propósito y riesgos del experimento y obtener de éste, por escrito, el libre

consentimiento. Asumir, no obstante, el libre consentimiento del sujeto, la responsabilidad plena del experimento que debe ser interrumpido en cualquier momento en que el sujeto lo solicite.

Artículo 197° Las mujeres embarazadas y en período de crianza no deben ser sujetas a investigación “No terapéutica” que implique la posibilidad de riesgos para el feto o para el neonato, a menos que esté dirigida a dilucidar problemas del embarazo o de la lactancia. La investigación “terapéutica” sólo es permisible cuando se destina a mejorar la viabilidad del feto o como ayuda para aumentar la capacidad de amamantar de la madre.

Artículo 198° La exposición deliberada del feto a los posibles efectos de investigaciones experimentales no relacionadas con el embarazo es inaceptable, salvo en circunstancias en las cuales entre en consideración la vida de la madre. Para conjurar toda posibilidad de daño fetal es prudente la exclusión específica, en cualquier programa de investigación clínica, de toda mujer que se halle embarazada o que sea susceptible de contraer un embarazo. Consideraciones análogas se plantean en relación al ensayo de nuevas drogas en mujeres en fase de crianza.

2.4. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación cumplió con los principios éticos en medicina propuestos por Beauchamp y Childress, basada en su obra “Principios de ética

biomédica”⁽⁶⁸⁾:

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.

2.5 Operacionalización de las Variables

Aspectos	Variables	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		
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	Si (cantidad)	Cualitativa nominal	
			No		
	Gestas	Número total de embarazos independientemente del resultado	1 / 2 / 3 / 4 o más	Cualitativa ordinal	Semana de gestación
	Trimestre de la última pérdida gestacional	Momento en que se sucedió el aborto en la gestación anterior	I / II / III	Cuantitativa de razón	Numero
	Diagnóstico anterior de trombofilia	Resultado positivo de SAF o trombofilia hereditaria	Si	Cualitativa nominal	
			No		
Alteraciones de las pruebas diagnósticas en trombofilias adquiridas y hereditarias.	SAF	Trastorno autoinmunitario caracterizado por trombosis arterial, venosa o microvascular	Anti β2 glicoproteína IgG / IgM	Cualitativa nominal	Resultado
			Anticardiolipina IgG / IgM		
	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 /		

	Combinada (SAF + Hereditaria)	Presencia de trombofilia adquirida y trombofilia hereditaria en una misma paciente.	heterocigoto)		
			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		
Desarrollo de la gestación y resolución	Tratamiento recibido	Medicación suministrada para el control de una patología	HBPM	Cualitativa nominal	
			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	
			No		
	Complicaciones Obstétricas	Eventos adversos relacionados directamente con la gestación y su desarrollo, afectando el resultado de la misma	Si (tipo)	Cualitativa nominal	
			No		
	Complicaciones posteriores a la resolución	Eventos adversos relacionados con la salud materna durante el puerperio inmediato	Si (tipo)	Cualitativa nominal	
			No		
	Resolución del embarazo	Vía de nacimiento del producto de la gestación	Cesárea	Cualitativa nominal	
			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	

Fuente: Elaboración propia de la investigadora (Lozada C; 2024)

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 ABORDAJE DE LA INVESTIGACIÓN

Pensamiento General: Positivista

Paradigma: Empírico – Analítico

Enfoque: Empírico Analítico

Matriz Epistémica: Positivista

Fundamento: Positivismo lógico.

Fin Último: Explicación - Control.

Naturaleza del objeto de estudio: Producto de la relación causa – efecto, en un fenómeno el cual se pudo medir y comparar.

Origen del conocimiento: El paradigma positivista, surge en el siglo XIX y tiene como fundamento filosófico el positivismo.

El positivismo es una corriente filosófica cuyo origen se atribuye a los planteamientos de Auguste Comte, según los cuales, sólo se admiten como válidos los conocimientos provenientes de las ciencias empíricas. No obstante, se ha dicho

que algunos de los preceptos positivistas surgen en el siglo XVIII, gracias a los filósofos David Hume, Saint-Simon y el filósofo alemán Emmanuel Kant.⁽⁶⁹⁾

Ambos enfoques buscan comprender y explicar los fenómenos de manera objetiva y sistemática, donde se combinan la descripción y explicación de sucesos con su comprensión matemática. Toda explicación de la realidad social debe iniciarse por el individuo y sus deseos/intenciones. Es así como en esta investigación se recolectaron hechos concretos y las características de las poblaciones fueron el resultado de las características de las muestras.

El paradigma Positivista representa el modelo de conocimiento Cartesiano que postula la existencia de una realidad objetiva que es posible conocer empíricamente a través de métodos cuantitativos, construyendo modelos que permiten explicar y predecir fenómenos similares (generalizar a partir de experiencias fraccionadas). Este enfoque adopta distintos tipos de estudios: el Descriptivo (observación, registro y control), el Analítico (búsqueda de asociaciones o relaciones entre variables) y los experimentales dentro de los cuales se encuentran los cuasi-experimentales (procuran establecer relaciones del tipo causa-efecto). El positivismo proporcionó el marco teórico y metodológico para llevar a cabo esta investigación, enmarcada en el enfoque empírico y analítico.

3.2 ENFOQUE EMPÍRICO - ANALÍTICO

El enfoque empírico-analítico, está sustentado epistemológicamente por la corriente del positivismo lógico, en el entendido de que ambos enfoques buscan comprender y explicar los fenómenos de manera objetiva y sistemática. 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, reduciéndose el sujeto investigador a un seguidor de reglas. Éste responde a una visión mecanicista-reduccionista de la realidad, donde se aísla el objeto de estudio con la finalidad de analizarlo; una vez analizado se procede a ensamblar las partes para explicar su funcionamiento como unidad. Su fin último es controlar la realidad, aprehenderla y dominarla.

Desde el punto de vista metodológico, la investigación se enmarcó dentro del paradigma empírico-analítico, con una visión inductivista para la adquisición del conocimiento y se expresó en lenguaje multimodal (cuali-cuantitativo) y tomó su conocimiento de la experiencia y de objetos materiales.⁽⁷⁰⁾ Este enfoque llamado empírico-analítico o nomotética, profesa seis "valores primordiales":

Primero, se inclina a favor de una metodología en las ciencias sociales que se inspire en, no propiamente que siga a la letra, los principios orientadores del

método científico tradicional de las ciencias naturales. Por consiguiente, se valora la comprobación empírica, es decir, la confrontación de hipótesis contra los hechos rigurosamente observados, por ende, cuantificados, así sea con mediciones cualitativas.

Segundo, cree en la posibilidad de encontrar, más aún ambiciona descubrir, regularidades en el comportamiento humano, unas con pretensión simplemente descriptiva, otras con la expectativa de generar explicaciones causales que resumen una amplia serie de observaciones.

En tercer lugar, a partir de proposiciones generales de apariencia causal, escudriñadas con singular rigor, se busca dar explicación de la realidad conocida. Pero no se trata de cualquier tipo de explicación causal, sino de una denominada científica, que subsume el fenómeno por explicar bajo una proposición general anteriormente comprobada y demuestra que ese fenómeno no es sino un caso más de la generalización ya conocida. Por eso, se describe como una explicación deductivo-nomológica o nomotética.

Cuarto, dentro de las categorías habermasianas, el interés del enfoque empírico- analítico es técnico, es decir, ambiciona predecir y controlar.

Quinto, exige que los procedimientos de investigación sean públicos, es decir, que se abran al escrutinio y a la eventual aceptación o rechazo por parte de los

miembros de una misma ciencia o disciplina.

Finalmente, sexto, el enfoque empírico-analítico recomienda que, en el desarrollo de una investigación, se separen los juicios de valor de los juicios sobre los hechos. Solo estos últimos encajan dentro del saber científico.⁽⁷¹⁾

Es pertinente advertir que este enfoque hace parte del grupo de ciencias llamado ciencias fácticas, físicas o naturales, y que de acuerdo con su interés el enfoque empírico- analítico pertenece a las ciencias puras que “son las que se proponen conocer las leyes generales de los fenómenos estudiados, elaborando teorías de amplio alcance para comprenderlos⁽⁷²⁾. En tanto el empirismo describe las relaciones de los fenómenos que suceden en el mundo natural, es decir, causa-efecto de los fenómenos, pretenden predecir situaciones y generalizarlas, así los resultados se convierten en leyes y en premisas o teorías que posteriormente puedan ser empleadas en la explicación de fenómenos similares.

Para ello, esta investigación empleó 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.

Como ya se mencionó anteriormente, se optó por el método inductivo (de los datos a la teoría), donde el conocimiento científico desde este punto de vista no se legitima por la cantidad de sujetos estudiados, sino por la cualidad de su expresión. Se presentó lo racional en relación complementaria y sinérgica con lo intuitivo, se llegó a conocer al individuo en lo personal y a experimentar lo que siente en su cotidianidad. El investigador no dio nada por sobreentendido y vio el fenómeno en estudio como si estuviera ocurriendo por primera vez, sus creencias y predisposiciones no buscaron la verdad ni la moralidad, sino la comprensión profunda de las perspectivas de otras personas. El diseño del estudio es flexible, abierto y emergente.

3.3 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 de esta tesis doctoral al tratarse de un diseño de estudio que se desarrolló bajo una modalidad no experimental, de corte transversal, de temporalidad mixta (retrospectivo y prospectivo) entre los años 2019 y 2023.

3.4 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 IEQ Los Mangos, piso 3 consultorio 33 en Valencia, Estado Carabobo, Venezuela en el periodo comprendido entre los años 2019-2023, 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.

3.5 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 y firmó un formulario (Consentimiento Voluntario 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 Voluntario 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.

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



3.6 ANÁLISIS DE LOS DATOS

En relación al 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.

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 para comparación de medianas.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el intrincado tejido de la salud reproductiva, las trombofilias y la pérdida gestacional recurrente se entrelazan en una danza compleja y a menudo desgarradora. Es así como en este capítulo, develamos los secretos que yacen en los datos, los patrones que emergen de la oscuridad y las luces que iluminan el camino hacia una comprensión más profunda. El objetivo fue más que un simple análisis; fue una búsqueda apasionada por respuestas, una exploración meticulosa de las conexiones entre estas dos realidades médicas. En este capítulo, se presentan los hallazgos clave derivados de un riguroso análisis de datos, que representarán el insumo fundamental para conocer el fenómeno abordado y explicar las posibles sinergias que puedan estar presentes entre las variables analizadas.

Se estudiaron 218 pacientes de las cuales se tiene que el tipo de trombofilia hereditaria (41,28%= 90 casos), seguido por la trombofilia 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 N° 1: Características epidemiológicas de las pacientes con trombofilias.

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

Fuente: Datos propios de la investigación (Lozada C. 2023)
(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 trombofilias, 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 trombofilias hereditarias y SAF + hereditaria, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los promedios de edad según el tipo de trombofilia ($F=1,54$; $P=0,2041 > 0,05$).

El estado civil predominante fueron las casadas con un 66,51% (145 casos) siendo el estado civil que predominó en todos los tipos de trombofilias: 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 trombofilias: SAF (36/49), Hereditaria (57/90), SAF+ hereditaria (34/62) y doble hereditaria (13/17).

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 N° 2: Características obstétricas de las pacientes con trombofilias

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	%	
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	

Fuente: Datos propios de la investigación (Lozada C. 2023)

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 trombofilias (KW = 6,28; P= 0,0988 > 0,05). Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de abortos y el tipo de trombofilias ($X^2=8,23$; 6 gl; P=0,2214)

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 trombofilias: 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 trombofilias: SAF (3/49), Hereditaria (56/90), SAF+ hereditaria (35/62) y doble hereditaria (7/17). Un 61,47% de las pacientes no tenían diagnóstico previo de trombofilia (134 casos), siendo más frecuente entre aquellas pacientes con SAF (73,47%), seguidas de aquellas con trombofilia hereditaria (61,11%) y SAF + hereditaria (56,45%). Entre las pacientes con trombofilia doble hereditaria fueron más frecuentes en tener el diagnóstico previo de dicha condición (52,94%).

En la tabla n° 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 trombofilia hereditaria 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 N° 3: Alteraciones de las pruebas diagnósticas en trombofilias adquiridas y hereditarias.

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

Fuente: Datos propios de la investigación (Lozada C. 2023)
(MTHFR: MTHFR – SAF: Síndrome Anti-Fosfolípido)

Entre las pacientes con trombofilias 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 trombofilias doble hereditaria

predominaron aquellas con polimorfismo C677T heterocigoto + Mutación factor II G20210A heterocigoto (70,59% = 12 casos).

Tabla N° 4: Tratamiento recibido, complicaciones médicas y obstétricas presentes en las gestantes asociadas con la presencia de trombofilias.

Trombofilias	SAF		Hereditaria		Combinada		Doble Hereditaria		Total
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	%	
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)

Fuente: Datos propios de la investigación (Lozada C. 2023)

(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)

El tratamiento con mayor frecuencia de prescripción fue Enoxaparina 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 Enoxaparina 80mg + ASA (63 casos), predominando entre las gestantes con trombofilia doble hereditaria (70,59%) y Hereditaria (54,44%).

Las complicaciones médicas se presentaron en un 71,56% (156 casos) predominando en todos los grupos de trombofilias; donde la hipertensión fue la más frecuente % (114 casos) la cual se presentó en mayor proporción entre aquellas gestantes con trombofilia doble hereditaria (11/17), combinadas (33/62) y hereditaria (47/90). El segundo tipo de complicación medica fue la pre-eclampsia (en 51 casos), presentándose en mayor proporción entre aquellas gestantes con trombofilia 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 n 5 se presentan los resultados perinatales en las gestantes incluidas en el estudio, donde la resolución del embarazo predominante en todos los tipos de trombofilias fue la cesárea; los únicos dos abortos fueron una paciente con trombofilias hereditaria y otra con trombofilia combinada. Se registraron 5 embarazos gemelares, tres de gestantes con trombofilias hereditarias ($n=93$) y dos gestantes con trombofilias combinadas ($n= 64$), sin embargo, en el grupo de trombofilias hereditarias fallecen 3 fetos (2 óbitos y 1 aborto) y en el grupo de trombofilia combinada 2 fetos (1 óbito y 1 aborto).

Tabla N° 5: Caracterización de resultados perinatales en las gestantes con trombofilias.

Trombofilias	SAF		Hereditaria		Combinada		Doble hereditaria		Total
Resolución del Embarazo	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
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	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
< 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	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
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	f	%	f	%	f	%	f	%	f (%)
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 $\pm$ 602,4		2844,6 $\pm$ 536,5		2880,3 $\pm$ 596,3		3133,8 $\pm$ 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 $\pm$ 3,25		47,6 $\pm$ 3,29		47,8 $\pm$ 4,15		48,8 $\pm$ 2,16		
Mediana (rango)	49 (40 – 52)		49 (35 – 52)		49 (33 – 54)		49 (46 – 54)		
Coef de variación	7%		7%		9%		4%		

Fuente: Datos Propios de la investigación (Lozada C. 2023)

(SÍNDROME HELLP/SFA: SÍNDROME HELLP con Sufrimiento Fetal Agudo – CFR:

Crecimiento fetal restringido – RPM: Ruptura Prematura de Membranas)

La edad gestacional de resolución predominante fue la de 37 a 39 semanas (70,40%= 157 casos), siendo predominante en todos los tipos de trombofilia, con mayor porcentaje en el grupo de las doble hereditaria (15/17). El motivo de la

interrupción predominante fue el feto maduro (55,61%= 124 casos), la cual fue más frecuente entre las gestantes con SAF (33/49), seguidas de aquellas con trombofilias combinadas (37/64).

Del total de RN vivos (n=218), el sexo masculino fue más frecuente 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, el mayor promedio lo registraron aquellos RN productos de madre con trombofilia doble hereditaria, sin diferencias significativas según los grupos en estudio ($P > 0,05$). En cuanto a la talla al nacer, fueron también los productos de madres con trombofilia doble hereditaria quienes registraron el mayor promedio, sin diferencias significativas según los grupos en estudio ($P > 0,05$).

Tabla N° 6: Tipo de trombofilias según la cantidad de pérdidas gestacionales.

Número de abortos	0		1 – 2		≥3	Total			
Hereditarias	f	%	f	%	f	%	f	%	Mediana (rango)
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 B-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 B-2 + A1298C HOM	0	0	5	8,06	0	0	5	8,06	2 (1 – 2)
SAF B-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)

Fuente: Datos Propios de la investigación (Lozada C. 2023)

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

Entre las pacientes con trombofilias hereditarias (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 trombofilias 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 trombofilias 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 trombofilias 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 trombofilias 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 trombofilias 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 ($KW=0,23$; $P=0,8904$).

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las trombofilias 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 trombofilia 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 trombofilias y seguidamente se profundiza sobre las complejas relaciones entre los tipos de trombofilias y la pérdida gestacional recurrente, 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 pérdida gestacional recurrente. También señalan

caminos para futuras investigaciones: ¿podríamos identificar biomarcadores más precisos? ¿cómo afectan las intervenciones farmacológicas a mediano y largo plazo? Las preguntas se multiplican, pero eso es lo que hace que la ciencia sea tan apasionante.

En el presente estudio el tipo de trombofilia 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, et al⁽⁷³⁾, 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 F, et al⁽⁷⁴⁾ evidenciaron una alarmante cantidad de mujeres estudiadas para trombofilia hereditaria (un tercio del total de las mujeres). De igual modo, Hwang KR y cols⁽³⁵⁾ 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

trombofilia se ha aceptado como una etiología del aborto espontáneo 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 F, et al⁽⁷³⁾ mostraron que las pacientes estudiadas poseían al menos una de las siguientes trombofilias: mutación del FVL (n=29), mutación del FII (n=15), deficiencia de Proteína C (n=4), deficiencia de Proteína S (n=16), déficit de antitrombina (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 JG, et al⁽⁷⁵⁾ en los estudios histopatológicos (HP) y/o inmunohistoquímicos (IHC) placentarios revelaron cambios significativos, siendo más severos 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 del gen de la protrombina (FII) son sumamente importante 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 mujeres embarazadas el riesgo es mayor, sin embargo, también se ve influenciado por la existencia de antecedentes personales y familiares de trombosis⁽⁷⁶⁾

En segundo lugar, se encontraron las trombofilias Combinadas (SAF + hereditaria) (28,44%), de las cuales fueron más frecuente las combinaciones SAF B2

Glicoproteínas 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%). Al respecto, Durán JDCB y Calle JMC⁽⁷⁷⁾ reportó un 26,5% de presencia de SAF en pacientes con abortos recurrentes (22 casos). Difiriendo a lo encontrado por Abi-Saab F, et al⁽⁷³⁾ quienes reportaron mayor frecuencia de SAF (n=88). Lo encontrado difiere significativamente con lo reportado por Gutiérrez-Castañeda MR y Font-López KC⁽¹³⁾ quienes reportaron que la trombofilia más frecuente fue la adquirida: SAF en 32 casos (39,5%), seguida de deficiencia de Proteína S en 29 casos (35,8%), deficiencia de PC, 25 casos (30,8%).

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). En Hasbún HJ, Conte LG⁽¹⁴⁾ se observan ocho pacientes con trombofilia 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 trombofilia 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 trombofilias, vale la pena destacar el hallazgo de coexistencia de 3 trombofilias hereditarias. De igual forma, Nacea JG, et al⁽⁷⁵⁾ del grupo de pacientes con trombofilias, las pacientes con trombofilias 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 trombofilias 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, (2019)⁽⁷⁸⁾ donde la edad media de las pacientes fue de 30,2 $\pm$ 4,3 años, al igual que Hasbún HJ, Conte LG⁽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 et al.⁽²³⁾ fue mucho menor con media de 27 años y lo encontrado por Gutiérrez-Castañeda MR y Font-López KC⁽¹³⁾ fue mucho mayor, quienes registraron un promedio de edad de 34.5 años; Hwang KR y cols⁽³⁵⁾ reportaron un promedio de edad de 34,8 $\pm$ 4,1. De igual forma, Durán JDCB y Calle JMC⁽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 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-Rojas⁽⁷⁸⁾ 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⁽⁷⁹⁾.

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 + ASA 81 mg (63 casos), predominando entre las gestantes con trombofilia doble hereditaria (70,59%) y

hereditaria (54,44%). Al respecto Llaguno R, et al⁽²⁸⁾ afirman que el tratamiento del SAF trombótico es la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, uso de aspirina y heparina, aunque existen controversias al respecto, difiriendo sustancialmente con lo encontrado en el presente estudio. Por su parte, Abi-Saab F, et al⁽⁷³⁾ 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 JG, et al⁽⁷⁵⁾ 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 I et al⁽⁸⁰⁾ afirmaron que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante el embarazo permitió partos a término y un embarazo adicional sin complicaciones.

Contrariamente, Quenby, et al.⁽⁸¹⁾ 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 tasas más altas 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 trombofilias; donde la hipertensión fue la más frecuente (52,29%) la cual se presentó en mayor proporción entre aquellas gestantes con trombofilia doble hereditaria (11/17), combinadas (33/62) y hereditaria (47/90). El segundo tipo de complicación médica fue la pre-eclampsia (23,39%). Estos resultados descritos son congruentes con los hallazgos reportados por Khan et al.⁽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, hematólogos y otros especialistas para reducir la morbilidad materna.

Las complicaciones obstétricas se presentaron en un 1,83% (4 casos), siendo el óbito fetal la 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 trombofilia 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 ABC & Zafra AS⁽⁸²⁾ 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 preeclampsia, el aborto recurrente, el retardo en el

crecimiento y la génesis de mortinatos. Nacea JG, et al⁽⁷⁵⁾. reportaron que, en embarazos posteriores, sólo una paciente desarrolló una forma leve de preeclampsia 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 trombofilias de alto riesgo tuvieron una evolución gestacional sin incidencias.

La resolución del embarazo predominante en todos los tipos de trombofilias fue la cesárea con un 99,08% (216 casos), solo se registraron 2 abortos. En este sentido, contradice lo expresado por Hasbún HJ, Conte LG ⁽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 trombofilia. El motivo de la interrupción predominante fue el feto maduro (55,61%), la cual fue más frecuente entre las gestantes con SAF (33/49), seguidas de aquellas con trombofilias combinadas (37/64). Al respecto, Hasbún HJ, Conte LG ⁽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 trombofilia registraron promedios por encima de los 2500 grs, siendo el mayor promedio el registrado por aquellos RN productos de madre con

trombofilia doble hereditaria, sin diferencias significativas según los grupos en estudio ($P > 0,05$). De igual forma, Hasbún HJ, Conte LG ⁽¹⁴⁾ encontraron que todos los RN fueron adecuados para su edad gestacional y evolucionaron normalmente, con peso promedio 3343 gm (rango 2820-3750).

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 un 3,6 para mortalidad fetal y 8 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 preeclampsia ^(83,84).

En lo correspondiente a la cantidad de abortos según el tipo de trombofilias, se pudo precisar que de las trombofilias hereditarias, las más abortadoras fueron aquellas con polimorfismo del gen MTHFR C677T heterocigoto; encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de gen de las trombofilias heredadas 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 AK, et al ⁽⁸⁵⁾ 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 KR y cols⁽³⁵⁾, 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 et al.⁽⁸⁶⁾, 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 AB & Zafra AS⁽⁸²⁾ 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 trombofilias 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 trombofilia combinada (SAF + hereditaria) las más abortadoras fueron SAF $\beta 2$ Glicoproteína 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 KR y cols⁽³⁵⁾ 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 et al.⁽⁸³⁾ los cuales respaldan la relación entre la presencia de trombofilias y las pérdidas gestacionales recurrentes. Estos resultados concuerdan con Lockwood⁽⁸⁷⁾ y Bowles⁽⁸⁸⁾, quienes también destacaron la relevancia clínica de abordar las trombofilias en el contexto obstétrico principalmente en mujeres con antecedentes de pérdidas. 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.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados de este estudio, aunque reveladores, no deben considerarse como conclusiones definitivas. Más bien, sirven como un punto de partida 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 no 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 a 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 + Aspirina 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 fué 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

productos 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 que los resultados obtenidos en la investigación realizada coinciden parcialmente con respecto a la literatura actual, 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. Los costos de dicho estudio en Venezuela son alrededor de un 70-80% menores que los reportados en otros países, razón por la cual no es causa para no solicitarlos.
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. Concientizar al personal de salud especializado que atiende 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.

CAPÍTULO VII

TROMBOFILIAS Y SU IMPACTO EN LA SALUD MATERNA Y FETAL: UNA CONSTRUCCIÓN TEÓRICA

En esta sección se intenta alcanzar un nivel de teorización que responda y atienda a las propuestas de los programas doctorales en lo que refiere a la producción intelectual innovadora, que satisfaga las demandas reales de la sociedad actual.

Se busca configurar un conjunto de constructos (conceptos) interrelacionados, 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.

Para la construcción de esta teoría, 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.

Esta travesía permite generar un cuerpo de premisas teóricas respecto a las complicaciones en la gestación, basadas en los significantes y significados que emergen desde las gestantes que formaron parte del grupo de estudio y desde su interpretación. En esta sección, se busca generar el constructo del corpus textual que

revela un conjunto de posibilidades y de ese acercamiento a la verdad; capta una totalidad coherente en sus diversas categorías y dimensiones que dan significados de posibilidad de hallazgos que se constituyen en premisas de construcción teórica, de allí el valor agregado que se incorpora en la investigación.

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

Premisa 1

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 determinar 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.

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, síndrome de ovario poliquístico, 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.

Premisa 2

Las trombofilias hereditarias más frecuentes en la población venezolana son los polimorfismos del gen MTHFR C677T y A1298C 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 hereditarias o adquiridas, las primeras se deben a deficiencias de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S), 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 síndrome antifosfolípido), 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, Factor V de Leiden y Fibrinógeno) y con niveles disminuidos de anticoagulantes naturales (reducción de la proteína S, resistencia aumentada a la anticoagulación de la proteína C), 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 anticuerpos antifosfolípidos.

Las mutaciones de la enzima MTHFR (los polimorfismos más importantes en la práctica clínica son MTHFR C677T y A198C), principalmente las homocigotas que dan mayor inactividad de la enzima en comparación con las heterocigotas, juegan un rol importante en la génesis de complicaciones.

Los polimorfismos del gen de la MTHFR C677T y A198C 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 proteína C 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.

Premisa 3

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 morbilidad 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 morbilidad 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 preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta y otras complicaciones graves para la madre.
- Se hace necesario en consecuencia el manejo antitrombótico con ASA, 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 preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta 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 tromboprofilaxis durante el embarazo para mejorar resultados obstétricos y el impacto emocional y psicológico de la PGR en las mujeres afectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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 García S y Gutiérrez Gómez J. Aborto Recurrente. Medicina Legal de Costa Rica 2017; 34(1). [Consultado 12-03-22]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v34n1/2215-5287-mlcr-34- 01-226.pdf>
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, pp. 1-18. London, 2011. [Consultado 13-02-22]. 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, FA: Saunders; 2020.
6. American College of Obstetricians and Gynecologist. (ACOG). Early Pregnancy Loss. Practice Bulletin No.150. 2015.
7. Hardy K, Hardy PJ. 1st trimester miscarriage: four decades of study. Transl Pediatr 2015; 4(2):189-200.
8. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. Int J App Basic Med Res 2016; 6:79-83.
9. López Marín L. Tratamiento de los abortos precoces de repetición de etiología desconocida. Universidad de Cantabria, Repositorio Académico. Facultad de Medicina. Grado en Medicina. Año 2018. [Consultado 10-03-22]. 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 2018; 22(1):44-54. [Consultado 15-03-22]. 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. [Consultado 09-04-22]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2017/gom1710e.pdf>
12. Gerde M. Trombofilia y Embarazo. Hospital Universitario Austral. Junio 2015. [Consultado 09-04-22]. Disponible en: <https://www.hospitalaustral.edu.ar/wp-content/uploads/2016/04/embarazo-y-trombofilia.pdf>
13. Gutiérrez-Castañeda MR, Font-López KC. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en la Internet]. 2017;85(10):676-684. [Consultado 05-03-22]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017001000676&lng=es.
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. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(6).
16. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The lancet*. 2006; 367(9516):72
17. Actualidad Sanitaria. 2022; [Consultado 11-11-22]. 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. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015; 16:28418–28.
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. [Consultado 20-02-22]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04038.x>
20. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou ME. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a metaanalysis of genetic risk. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 191:106–11.
21. Lockwood CJ, Otero AM, Pou FR, Pons E. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Obstet Gynecol Surv*. 1999; 54:106–13.
22. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, 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* [Internet]. 2006;10(11):1–110. [Consultado 05-04-22]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3310/hta10110>

23. Otero AM, Pou FR y Pons E. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Med Uruguay* 2004; 20:106-113

24. 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 10-11-21] Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/og/v74n1/art02.pdf>

25. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Álvarez Villanueva R R, Núñez Hernández N J, Vasallo Prieto R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2016 Sep. 42(3): 344-353. [consultado 21-08-22]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000300009

26. Ceñal C. SAF en el embarazo. Universidad de Cantabria, Facultad de enfermería Marqués de Valdecilla. Santander, septiembre 2018. [consultado 21-01-23]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14772/Ce%C3%B1al%20Breton%2C%20Cristina.pdf?sequence=1>

27. 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. *Medicina Clínica* 2018; 151(6):215-222.

28. Quintana 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 Final de Grado para optar por el grado y el título de especialista en Medicina Interna. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica. 2019. Repositorio Institucional. [consultado 20-01-22]. Disponible en: <http://repositorio.ucr.ac.cr/handle/10669/80179>

29. Cayón A. El SAF en atención primaria. Universidad de Cantabria, Repositorio Académico. Facultad de Enfermería. Grado en Enfermería. [consultado 24-01-22]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/16468/CayonVegaAroa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

30. Llaguno R, Loján M, Lema A, Castillo E, Flores M. Manejo del síndrome antifosfolipídico primario en el embarazo. *Infomed Biblioteca Virtual De Salud. CCM* [revista en Internet]. 2020; 24(4). [consultado 16-01-22]. Disponible en:

<http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/download/3391/1581>

31. García Quesada J., Hernández Zúñiga, E. y 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. Población y Salud en Mesoamérica, 2021. 19(1). Doi:10.15517/psm.v19i2.43749.
32. Carp H. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Human Reprod. 2002; 17(6), 1633-1637
33. 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.
34. Kim JJ. The PAI-1 4G/5G and ACE I/D polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case-control study. American Journal of Reproductive Immunology, 2014; 72(6), 571- 576
35. Hwang KR, Choi YM, Kim JJ, Lee SK, Yang KM, Paik EC, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. Journal of Korean Medical Science, 2017; 32(12), 2029-2034. [consultado 24-01-22]. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.2029>
36. 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.
37. Tirado-García MI. Análisis de la trombofilia hereditaria: contribución de factores genéticos en la predisposición al tromboembolismo venoso en la población española. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona. Departament de Ciències Fisiològiques II. España. 2014. [consultado 20-12-21]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/TDX-0111106-110643>
38. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):549-555. [consultado 10-12-21]. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212224
39. Pérez-Gómez F. La nueva cascada de la coagulación y su influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia. Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1217-9

40. Palomo G I, Pereira G J, Palma BJ. (edit). Hematología, Fisiopatología y Diagnóstico Editorial Universidad de Talca. Vicerrectoría Académica Colección e-book. Serie de libros electrónicos Talca- Chile, julio de 2009. Edición soporte papel año 2005.
41. Blickstein, I. Thrombophilia and Women's Health: An Overview. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 347–356.
42. Moraleda Jiménez JM, Lecumberri Villamediana J, González Porras R. Enfermedad Tromboembólica Pregrado de Hematología. Introducción. Patogenia. Trombosis arterial. Trombosis venosa. Trombofilia. Tratamiento antitrombótico. Tratamiento trombolítico. 2017. 4ta Edición: 637-58
43. Noroña Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. *Rev Cient Cienc Med* 2015; 18(1): 43-49
44. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom.* 2017; 57:138–141.
45. McNulty H, Ward M, Hoey L, Hughes C, Pentieva K. Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: health impacts and challenges. *Procs Nutrit Society.* 2019; 78:449–462.
46. Nefic H, Mackic-Djurovic M, Eminovic I. e Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population. *Med Arch.* 2018; 72(3):164-169.
47. Manivel RA. Folatos: Metabolismo y Defectos del Tubo Neural. *REB.* 2021; 40(2):41- 47.
48. Aranda CI, Bobadilla L, Corona A, Cuero I , Santana J, Baldomero A, et al. MTHFR C677T and A1298C variants in Mexican Mestizo infants with neural tube defects from Western Mexico. *Congenit Anom.* 2021; 61(5):188-192.
49. Sözen MA, Tolarova MM, Spritz RA. e common MTHFR C677T and A1298C variants are not associated with the risk of non-syndromic cle lip/palate in northern Venezuela. *J Genet Genomics.* 2009; 36(5):283–288.
50. Xu J, Zhang X, Zhao L, Han Q. Correlation between hypertension and high homocysteine levels caused by the MTHFR C677T gene polymorphisms. *Asian J of S.* 2022; 45:1039-1040.
51. 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; 118:38-45.

52. Kaldygulova L, Ukybassova T, Aimagambetova G, Gaiday A, Tussupkaliyev. A Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible erapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia. *Biomedicines*. 2023; 11:272.
53. 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 romboembolic Disease. *Clin Appl romb Hemost*. 2019; 25:1-8.
54. Azevedo CT, Duarte JR, Silva SV, Coppedè F, Almeida MG. Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(3):282-293.
55. Salmon JE y Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. Published in final edited form as: *J Reprod Immunol*. 2008 January; 77(1): 51–56. doi: 10.1016/j.jri.2007.02.007
56. Galli M, Comfurius P, Maasen C, Hemker HC, De Baets MH, Van Breda-Vriesman PJC, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990; 335:1544–7.
57. McNeil PH, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against complex antigen that include a lipid binding inhibitor of coagulation: 2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87:4120–4.
58. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and diferencial diagnosis of autoimmune disease (letter). *Lancet*. 1990; 336:177–8.
59. Núñez-Álvarez, C, Cabiedes, J. Pathogenic mechanisms of the anti-phospholipid antibodies. *Reumatol. clín.*; 7(1):72-76, ene.-feb. 2011.
60. 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 Mar; 64(3):462-7. [consultado 07-02-23]. DOI: 10.1136/ard.2004.021444. Epub 2004 Jul 15. PMID: 15256379; PMCID: PMC1755387.
61. Kim J. Prolactin receptor gene polymorphinms and risk of recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Journal of Obstetrician and Gynecology*. 2018; 38(2).
62. 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. 2024

63. Eulllades AC. Análisis de los polimorfismos factor V de Leiden y protrombina G20210A en pacientes estudiados para trombofilia en un Hospital Público de Mendoza Argentina. 2023. Repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC. [consultado 07-02-24]. Disponible en: https://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/4108/1/TE_Euillades.pdf

64. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. 2006.

65. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial Extraordinaria N° 36.860 de fecha 30 de diciembre de 1.999

66. Ley de Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial Extraordinaria de la República Bolivariana de Venezuela N° 3.002 de fecha 23 de agosto de 1982

67. Código de Deontología Médica Aprobado Durante la LXXVI Reunión Extraordinaria de la Asamblea de la Federación Médica Venezolana, Realizada en Caracas el 20 de marzo de 1985.

68. Beauchamp T y Childress J. Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Masson; 1999.

69. Martínez-Olmo F y 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. 2023. [consultado 22-01-24]. Disponible en <http://hdl.handle.net/2445/203866>

70. Leal J. La autonomía del sujeto investigador. 2da ed. Venezuela: impresión azul intenso C.A; 2009

71. Losada L R y Casas Casas A. Enfoques para el análisis político. Historia, epistemología y perspectivas de la ciencia política. Ediciones de la Pontificia Universidad Javeriana. Colombia. 2008

72. Sabino C. El proceso de investigación. Ed. Panapo. Caracas; 1992, 216 págs. Publicado también por Ed. Panamericana, Bogotá, y Ed. Lumen, Buenos Aires.

73. Chacín M, Bravo M, Arends, A. Polimorfismo de proteína 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa en población venezolana. Rev. Digit Postgrado.2023;12(2): e367. [consultado 23-02-24]. DOI:10.37910/ RDP.2023.12.2.

e367

74. Abi-Saab F, Escobar R, Mérida S, Moraes G, Pan N, Romero T, et al. Trombofilia y embarazo. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2021. ISSN: 2301-1254

75. Nacea JG, Rotaru I, Niculescu M, Stănescu R, Cernea N, Pătraşcu AM, et al. Correlations between clinical and placental histopathological and immunohistochemical features in women with and without hereditary thrombophilia *Rom J Morphol Embryol* 2019, 60(1):195–203

76. Lozada C, Robayo Y, Cabrera Figallo C, Gómez J, Cabrera Lozada C. Afectaciones trofoblásticas y perinatales en paciente con trombofilia hereditaria complicada con Covid 19. *Rev Latin Perinata* (2023) 26:129.

77. Bravo Durán JC, Cajamarca Calle JM. Caracterización del aborto recurrente en mujeres de edad fértil, Hospital “Vicente Corral Moscoso”, 2015-2019. Universidad de Cuenca. 2020. [consultado 14-01-23]. Disponible en: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/34876>

78. Orrego Rojas RP. Edad materna avanzada como factor de riesgo de aborto recurrente en el Hospital Belén de Trujillo entre el año 2013-2018. Universidad Privada Antenor Orrego - UPAO. 2019. [consultado 10-05-24]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4537>

79. Mateo-Sáñez HA, Mateo-Sáñez E, Hernández-Arroyo L, Rivera-Ramírez P, Mateo- Madrigal M, Mateo Madrigal V, Mateo-Madrigal D. Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex*. 2016 agosto;84(8):523-534

80. Altomare I, Adler A, y Aledort LM. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thrombosis J* 5, 17 (2007).

81. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, Scheres LJ, van Haaps TF, Ewington L, Tewary S, Goddijn M, Middeldorp S; ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 1;402(10395):54-61. [consultado 13-07-24]. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37271152.

82. Sánchez ABC & Zafra AS. Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. *Medicina General y de Familia*. 2015; 4(1).

83. 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).

84. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. Obstetrical & gynecological survey. 1999; 54(12).

85. Sah, A.K., Shrestha, N., Joshi, P. et al. Association of parental methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. BMC Res Notes 11, 233 (2018). [consultado 18-07-24]. DOI: 10.1186/s13104-018-3321-x

86. Xiaoling Liu, Yan Chen, Changxiang Ye, Dexiu Xing, Rong Wu, Fang Li, Lizhang Chen, Tingting Wang, Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis, Human Reproduction, Volume 36, Issue 5, May 2021, Pages 1213–1229. [consultado 17-07-24]. DOI: 10.1093/humrep/deab010

87. Lockwood C, Wendel G, Silverman N: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Practice bulletin. ACOG. Vol 122 (3); 2013

88. Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2003; 17(3).

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente le solicitamos su valiosa participación en el trabajo de investigación titulado:

***CONSTRUCCIÓN TEÓRICA SOBRE TROMBOFILIAS Y PERDIDA
GESTACIONAL RECURRENTE: IMPLICACIONES MÉDICAS Y
OBSTÉTRICAS***

A través de este estudio, se aportarán datos científicos de interés para el manejo de las gestantes con pérdidas fetales recurrentes que acuden a la consulta de Medicina Interna de la Dra. Carla Lozada en el Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos, piso 3, consultorio 33, Valencia, Estado Carabobo.

Entiendo que me realizarán evaluaciones en determinados momentos. Dejo en claro, que mi participación es voluntaria y tengo la posibilidad de retirarme de este estudio antes que concluya si así lo deseara. Entiendo que el estudio no conlleva ningún riesgo ni recibiré ningún beneficio económico.

Autorizo a los autores a manejar los resultados de este estudio con fines de investigación, pudiendo ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y permanecerán en forma confidencial, a menos que mi identidad sea solicitada por ley.

Declaro que se me ha explicado la naturaleza y fines del estudio y de ser solicitada información adicional, la misma será suministrada por los autores en un tiempo prudencial, ya sea a la Dra. Carla Elizabeth Lozada Sánchez como autora del estudio o con el Tutor de la investigación Dr. José Alberto Cabrera Martin al correo electrónico albertocabreramd@gmail.com.

Habiendo previamente comprendido la naturaleza del estudio, así como sus riesgos y beneficios, declaro estar de acuerdo en participar en este estudio de forma libre y voluntaria y haber recibido copia de este documento.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____

CI. del participante: _____

Fecha: (Día/mes/año) _____

Declaro que expliqué el estudio (procedimientos, riesgos, y beneficios) al participante y aclaré las dudas que surgieron. Asimismo, declaro que otorgué al participante el tiempo suficiente para que leyese la información y se decidiese en cuanto a su participación en el estudio.

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de Consentimiento Informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente y le ha sido proporcionado una copia de este documento.

Nombre del Investigador: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha (Día/mes/año): _____

Nombre del Testigo: _____

Firma del Testigo: _____

Fecha (Día/mes/año): _____

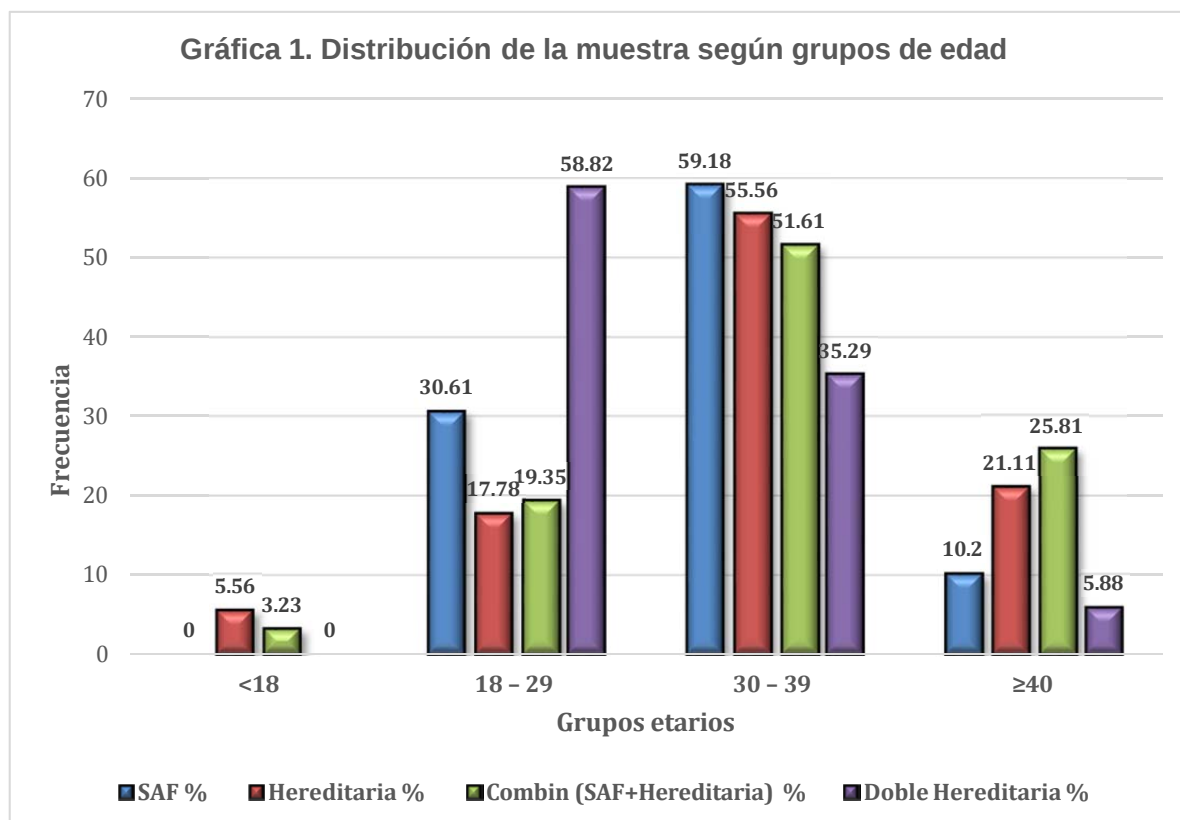
ANEXO B

FICHA DE REGISTRO

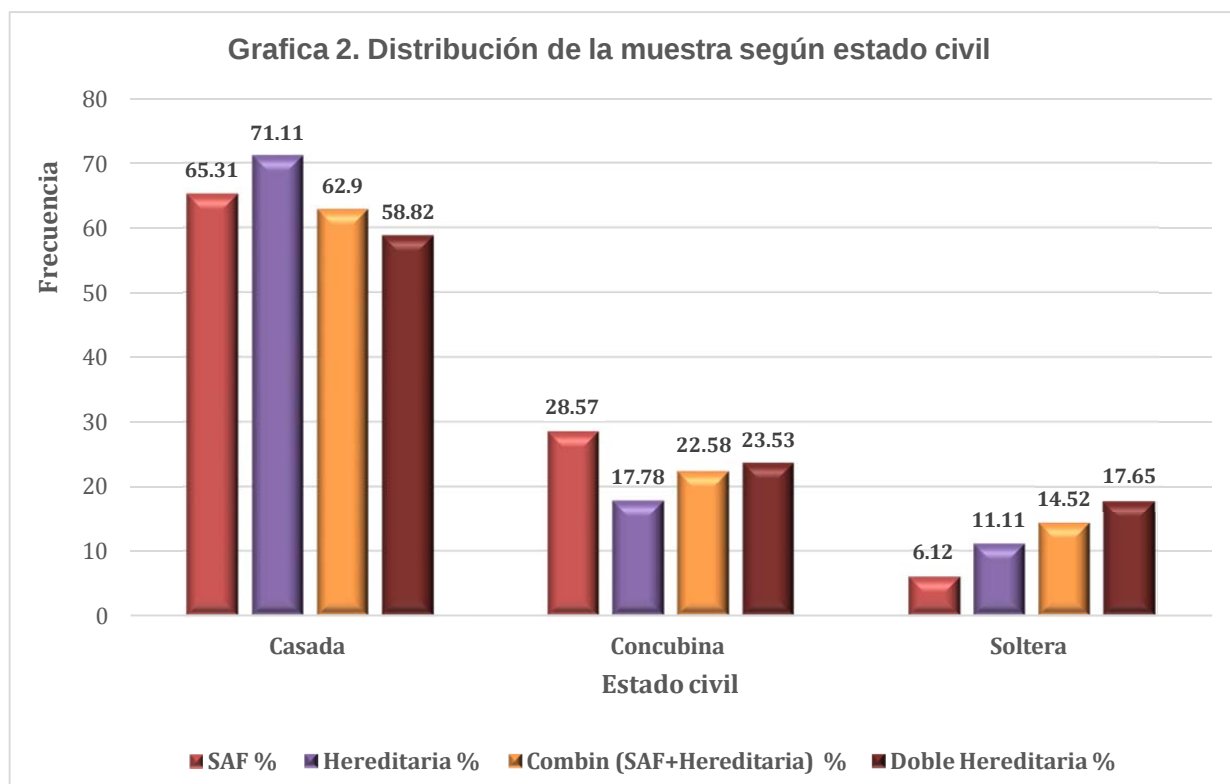
Historia		Institución	Privada
			Pública
Aspectos Epidemiológicos			
Edad	≤19	Estado civil	Soltera
	20 – 25		Concubina
	26 – 35		Casada
	36 – 45		Divorciada
Escolaridad	Analfabeta	Procedencia	
	Primaria		
	Secundaria		
	Bachiller		
	TSU / Universitaria		
Aspectos Clínicos			
Diagnóstico anterior de trombofilia	Si	Trimestre de consulta	I
	(gesta)		II
	No		III
Gestas		Antecedente de abortos	Si
			Cantidad
			No
Caracterización y manejo terapéutico de la trombofilia			
Tipo de trombofilia	Hereditaria	Método diagnóstico	IgG
	Adquirida (SAF)		IgM
	Combinada		Otro
Tipo específico	A1298C	Tipo de mutación (hereditaria)	Homocigota
	C677T		
	FII		Heterocigota
	FV Leiden		
Tratamiento recibido	HBPM		
	Antiagregante plaquetario		
	Esteroides		
Desarrollo de la gestación y resolución			
Complicaciones médicas	Si	Tipo	
	No		
Complicaciones Obstétricas	Si	Tipo	
	No		
Complicaciones posteriores a la resolución	Si	Tipo	
	No		
Resolución del embarazo	Cesárea		
	Aborto		
Caracterización del producto de la gestación			
Condición al nacimiento	Vivo	Sexo del RN	Femenino
	Muerte fetal		Masculino
Motivo de la interrupción			
Peso al nacer (g)		Talla al nacer (cm)	

ANEXO C

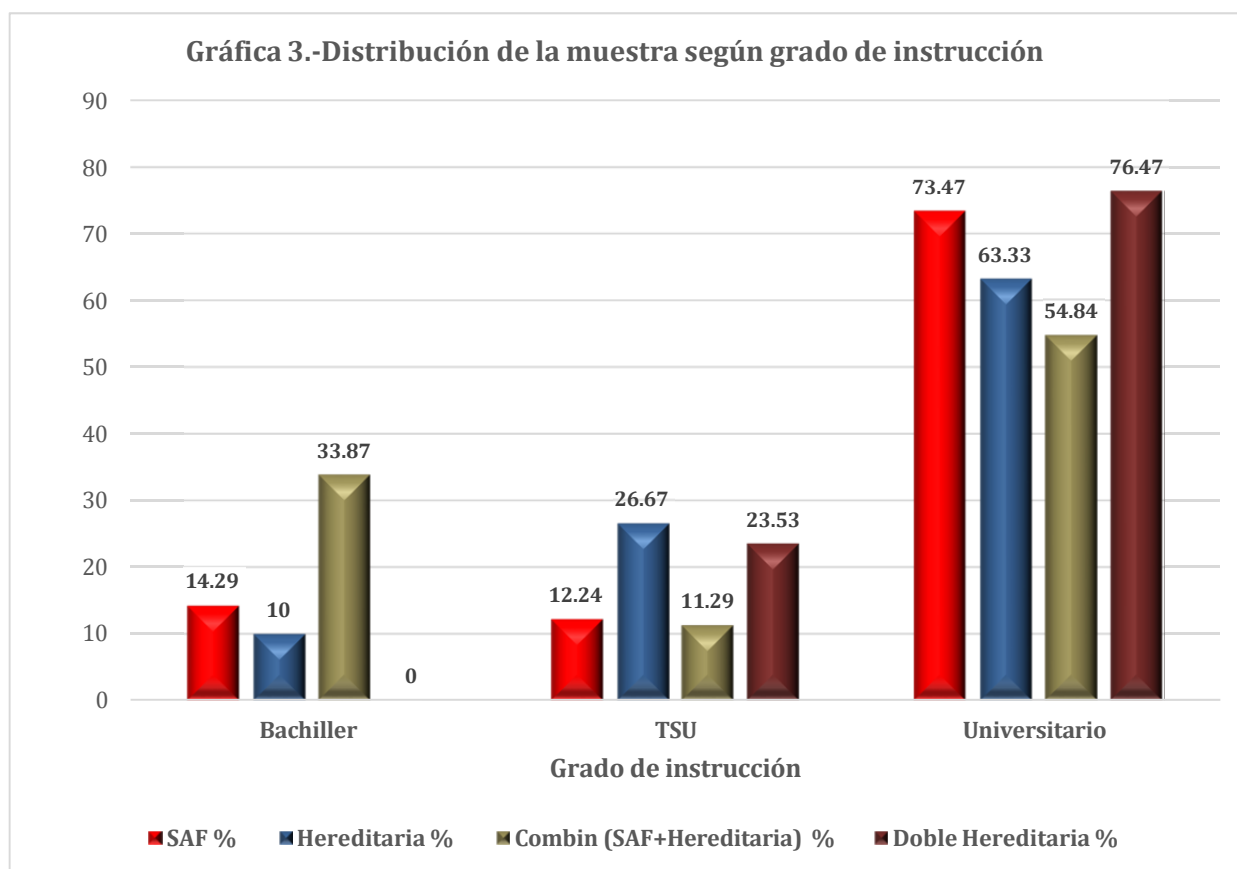
GRÁFICOS



Fuente: Tabla 1

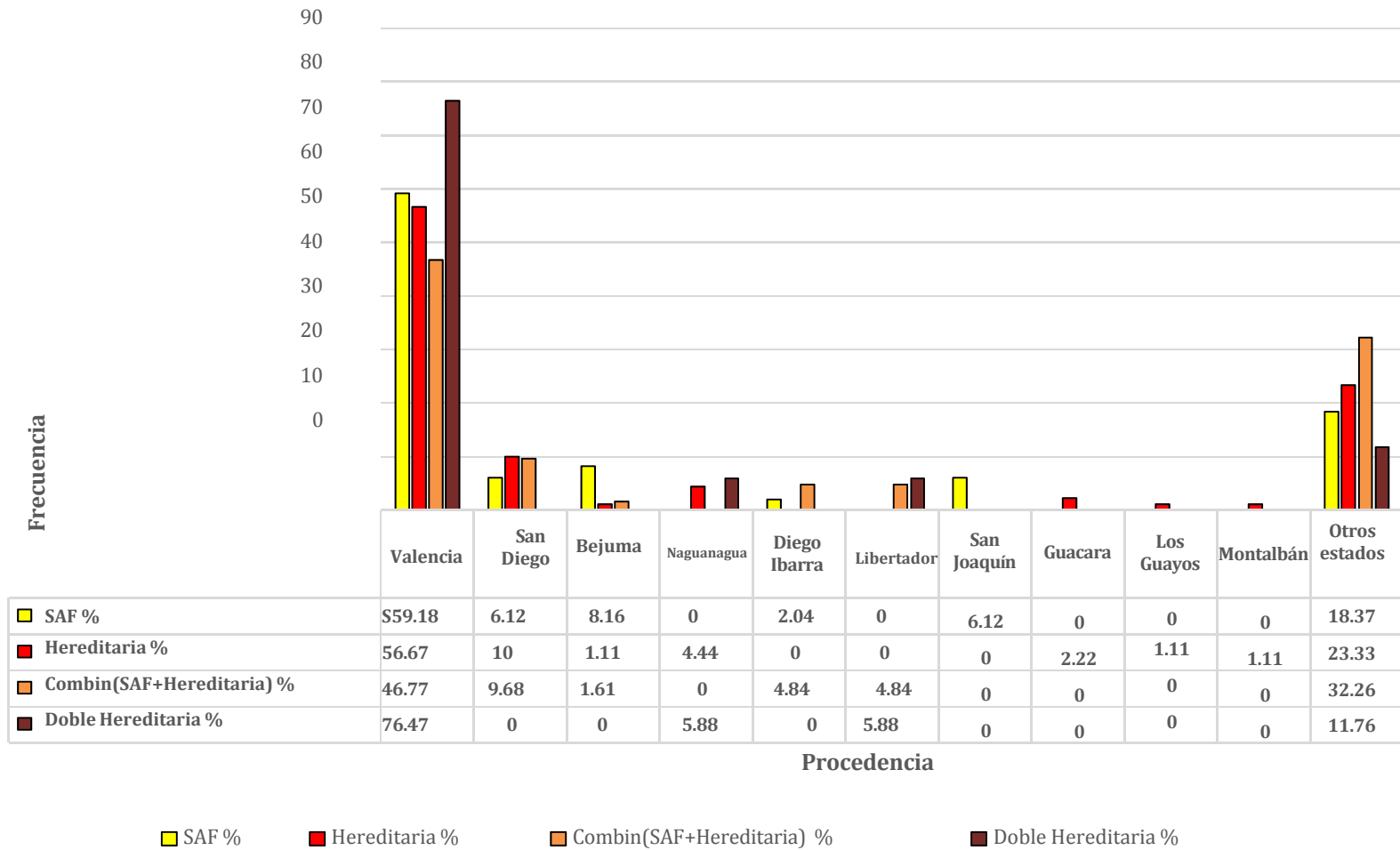


Fuente: Tabla 1



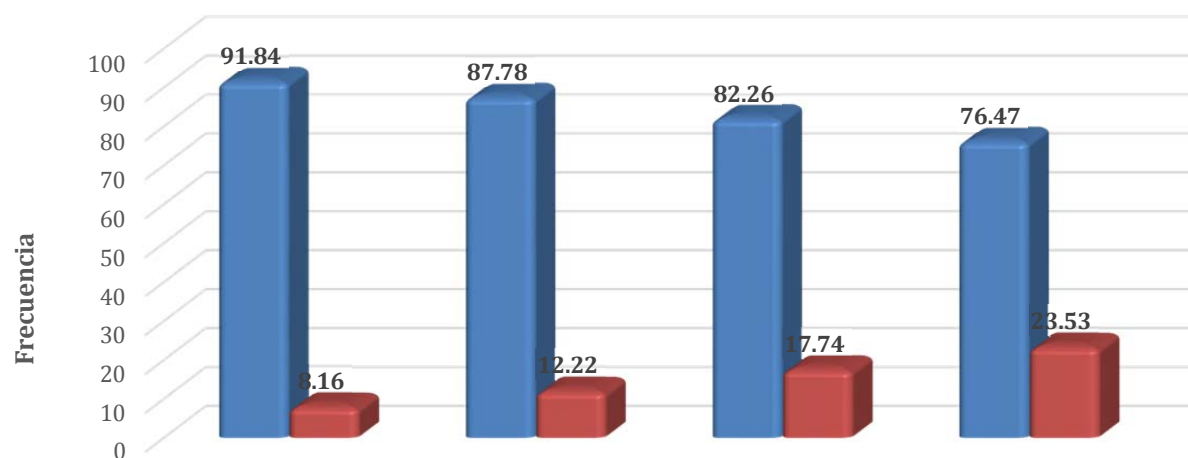
Fuente: Tabla 1

Gráfica 4.- Distribución de la muestra según procedencia



Fuente: Tabla 1

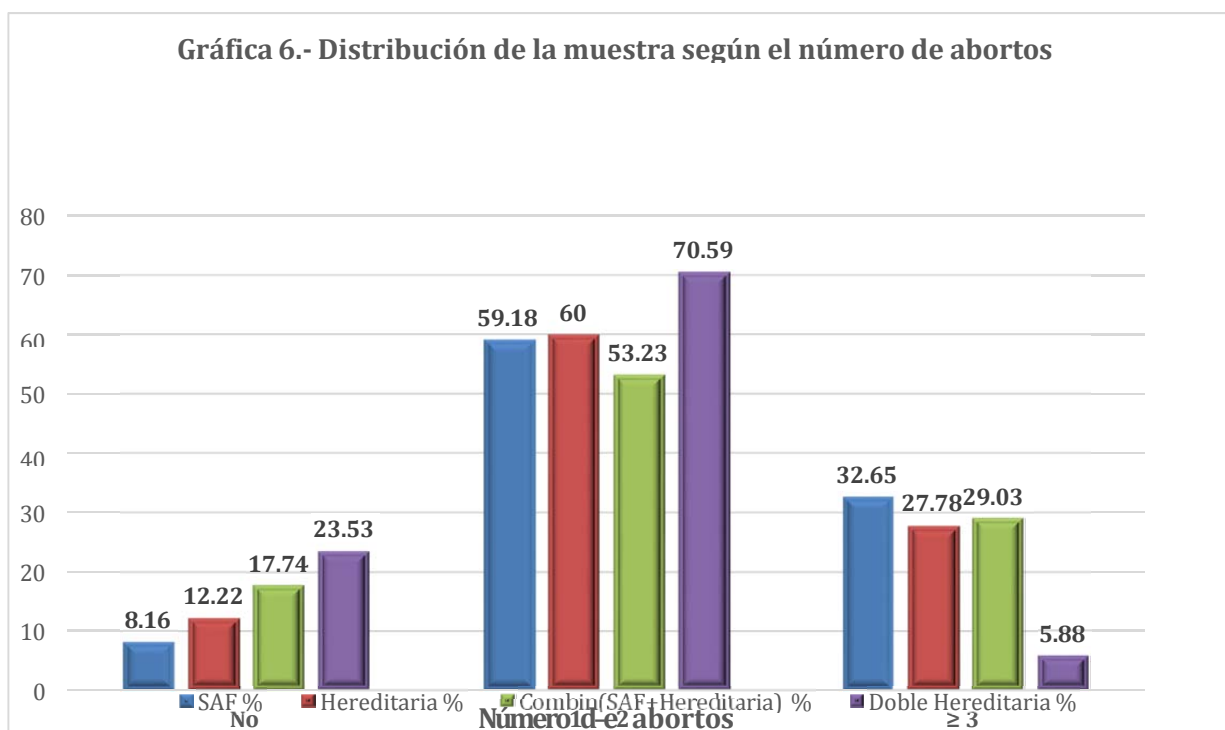
Gráfica 5.- Distribución de la muestra según antecedente de aborto y tipo de trombofilia



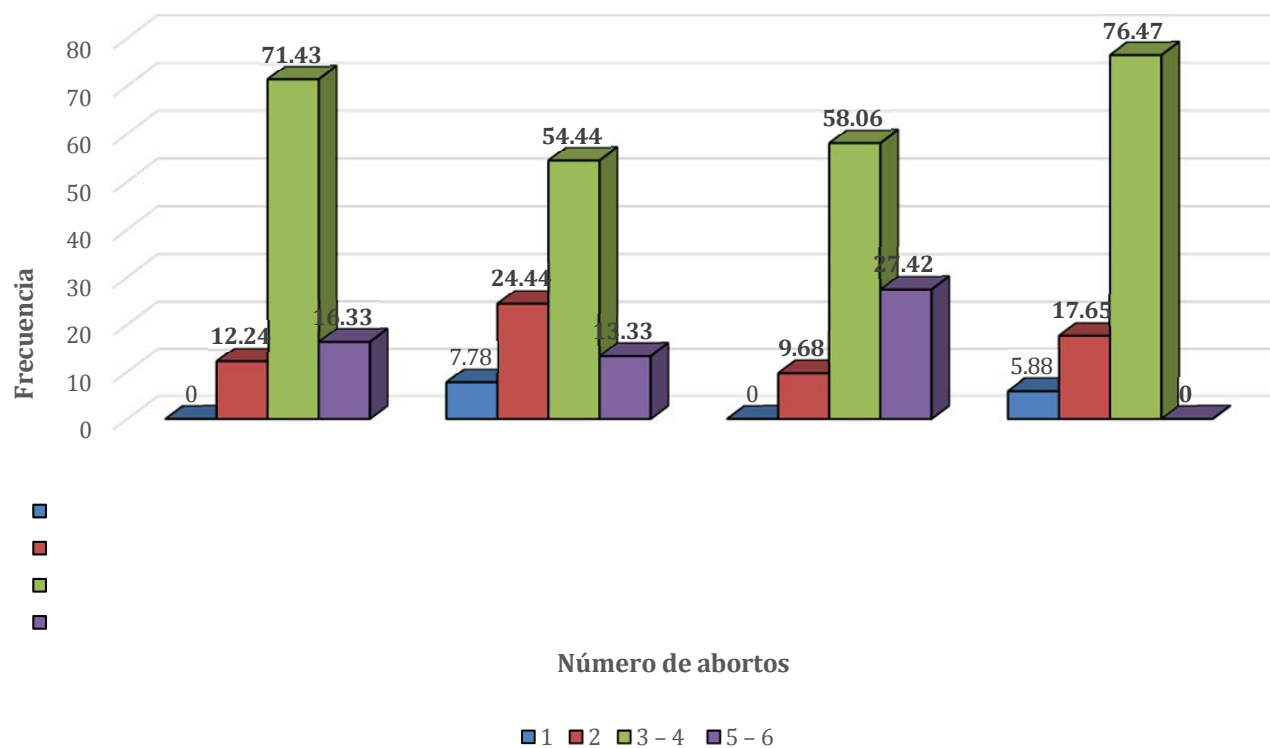
	% SAF	Antecedente de aborto y tipo de trombofilia Hereditaria	% Combin (SAF+Hereditaria)	% Doble Hereditaria
■ Si	91.84	87.78	82.26	76.47
■ No	8.16	12.22	17.74	23.53

Fuente: Tabla 2

Gráfica 6.- Distribución de la muestra según el número de abortos

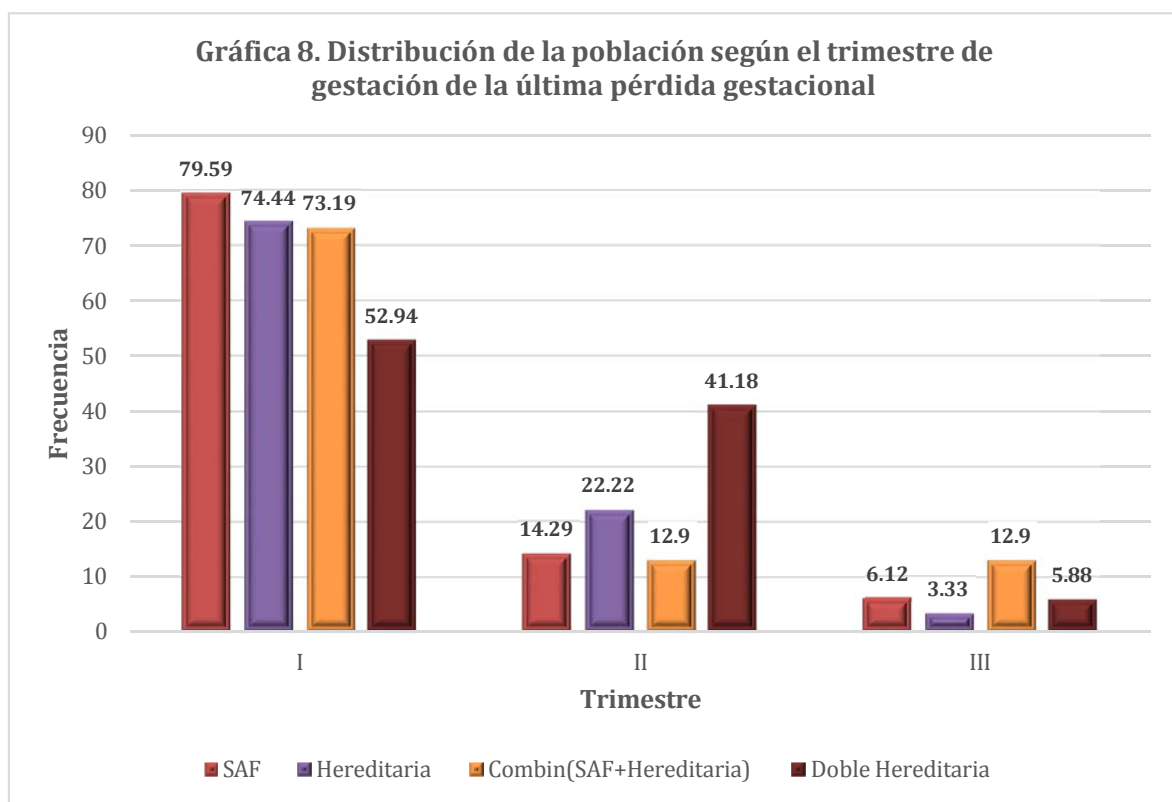


Gráfica 7. Distribución de la población según el número de gestas

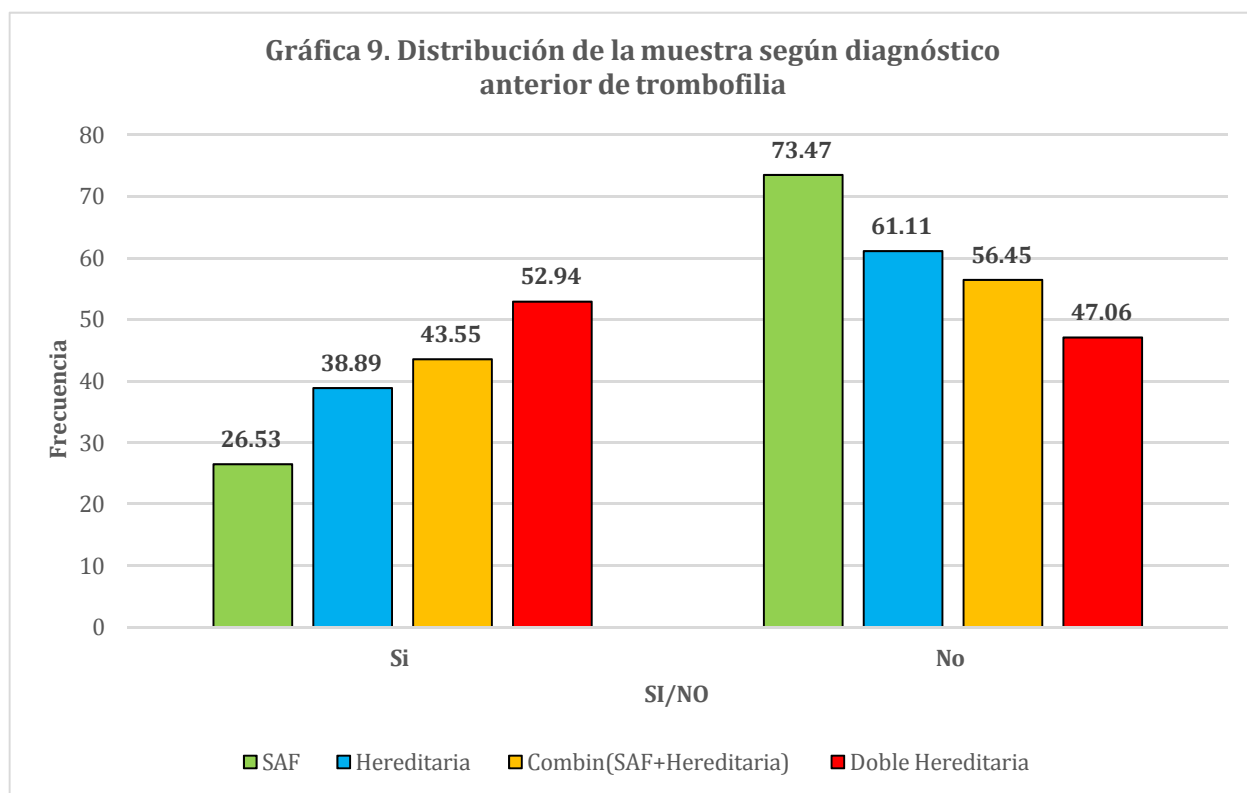


	SAF	Hereditaria	Combin(SAF+Hereditaria)	Doble Hereditaria
1	0	7.78	0	5.88
2	12.24	24.44	9.68	17.65
3 - 4	71.43	54.44	58.06	76.47
5 - 6	16.33	13.33	27.42	0

Fuente: Tabla 2

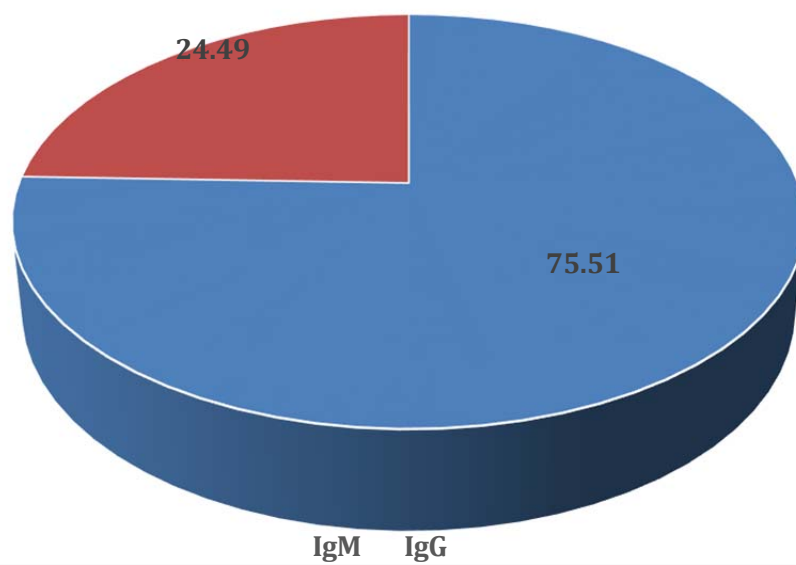


Fuente: Tabla 2



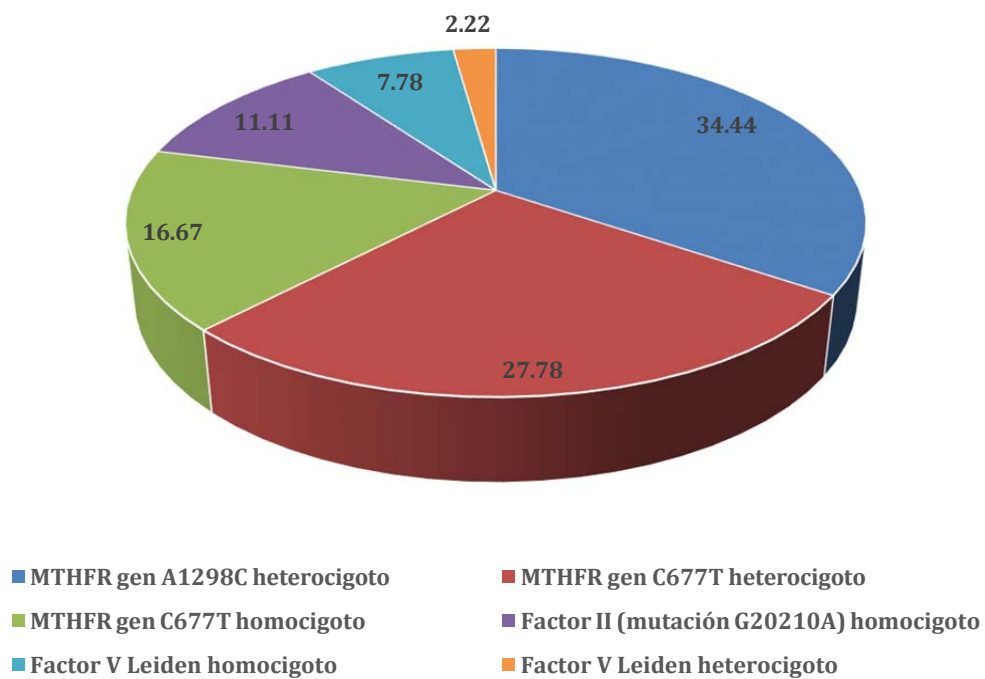
Fuente: Tabla 2

Gráfica 10. Distribución de las pacientes con trombofilia SAF según alteraciones de las pruebas diagnósticas



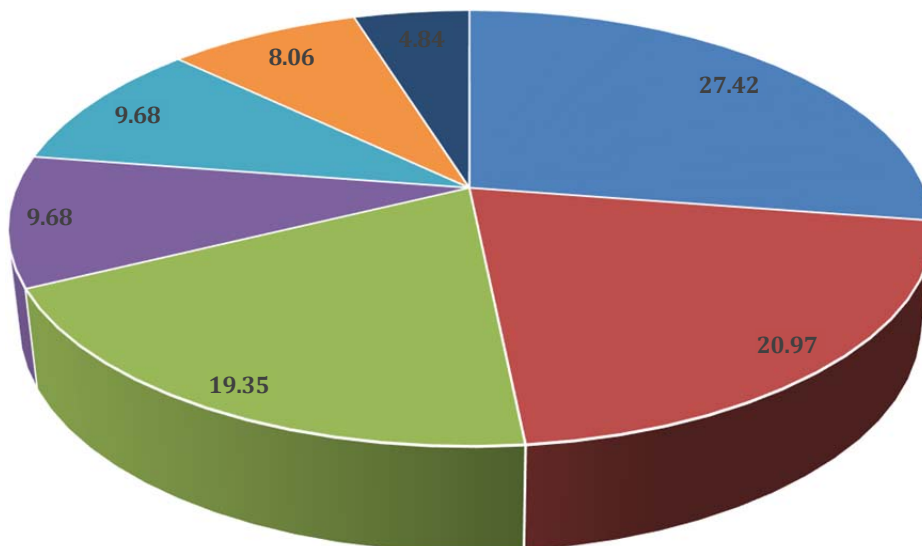
Fuente: Tabla 3

Gráfica 11. Distribución de las pacientes con trombofilia hereditaria según alteraciones de las pruebas diagnósticas



Fuente: Tabla 3

Gráfica 12. Distribución de las pacientes con trombofilia combinada (SAF + Hereditaria) según alteraciones de las pruebas diagnósticas

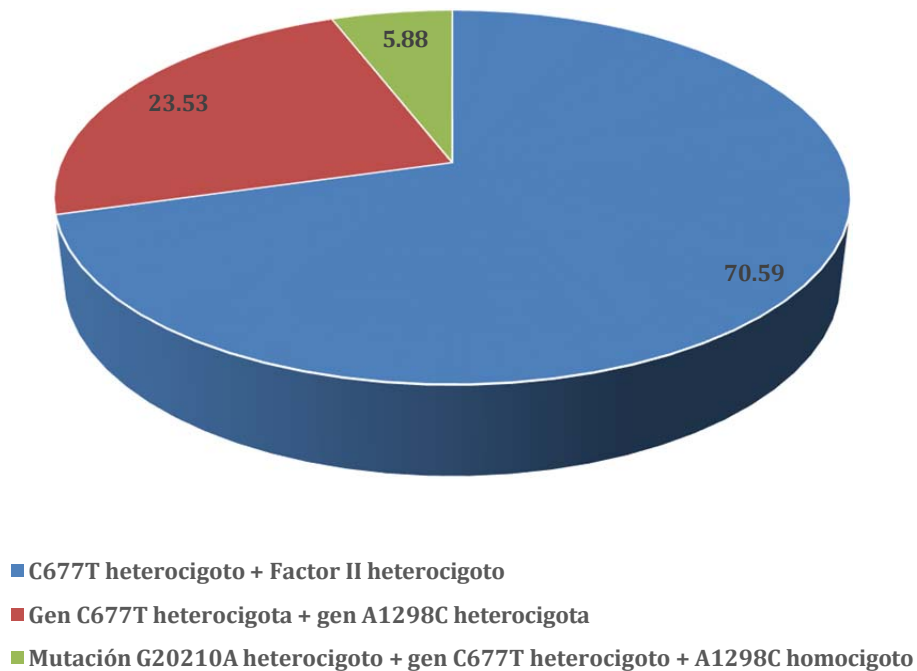


■ SAF β -2 + gen C677T heterocigoto ■ SAF + gen A1298C homocigoto
 ■ SAF + gen C677T heterocigoto ■ SAF + gen A1298C heterocigoto
 ■ SAF + gen C677T homocigoto ■ SAF β -2 + gen A1298C homocigoto
 ■ SAF β -2 + gen C677T homocigoto

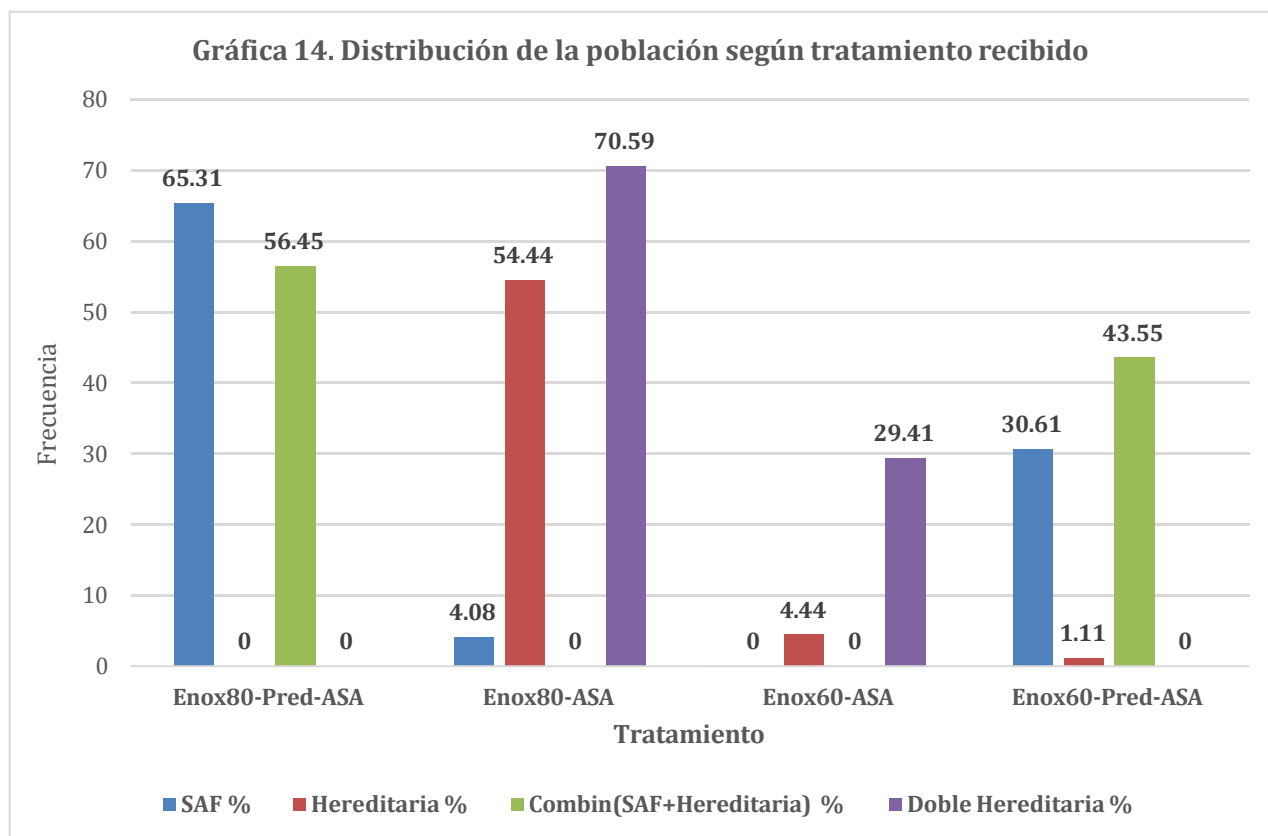
Fuente: Tabla 3

Frecuencia

Gráfica 13. Distribución de las pacientes con trombofilia doble hereditaria según alteraciones de las pruebas diagnósticas

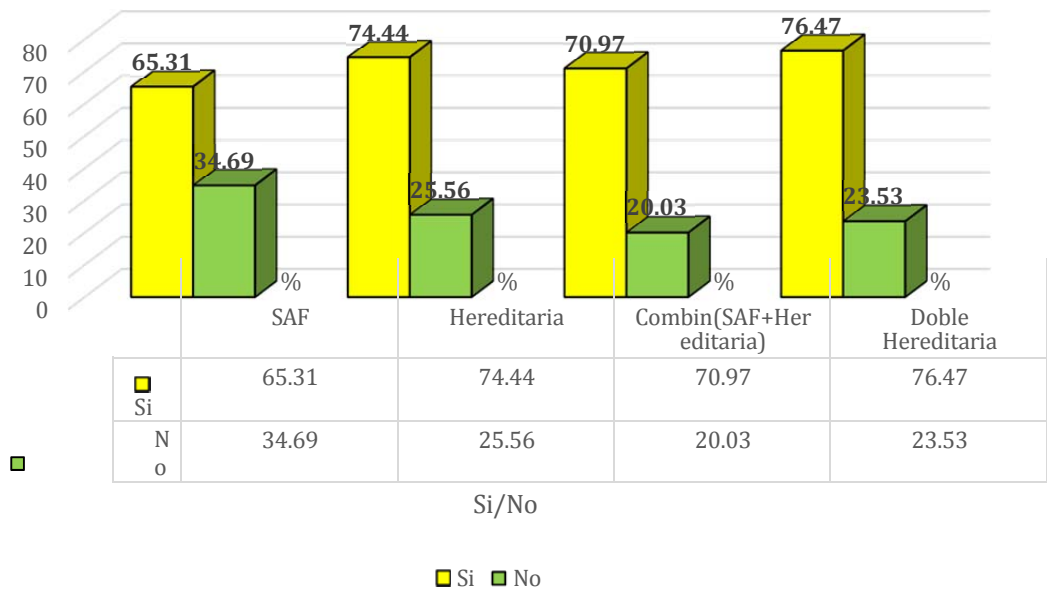


Fuente: Tabla 3



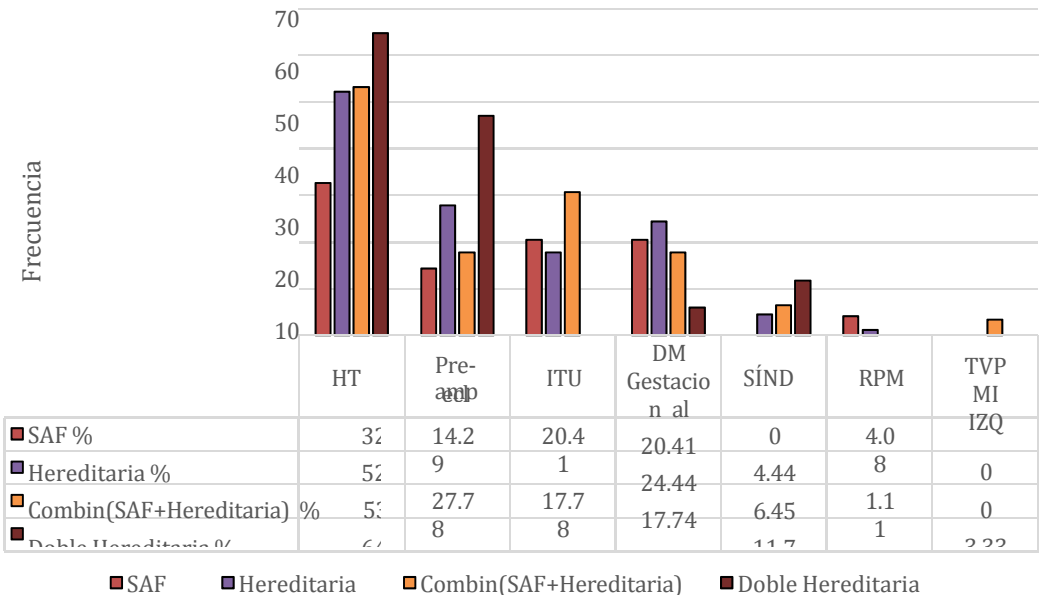
Fuente: Tabla 4

Gráfica 15. Distribución de la población según la presencia de complicaciones médicas

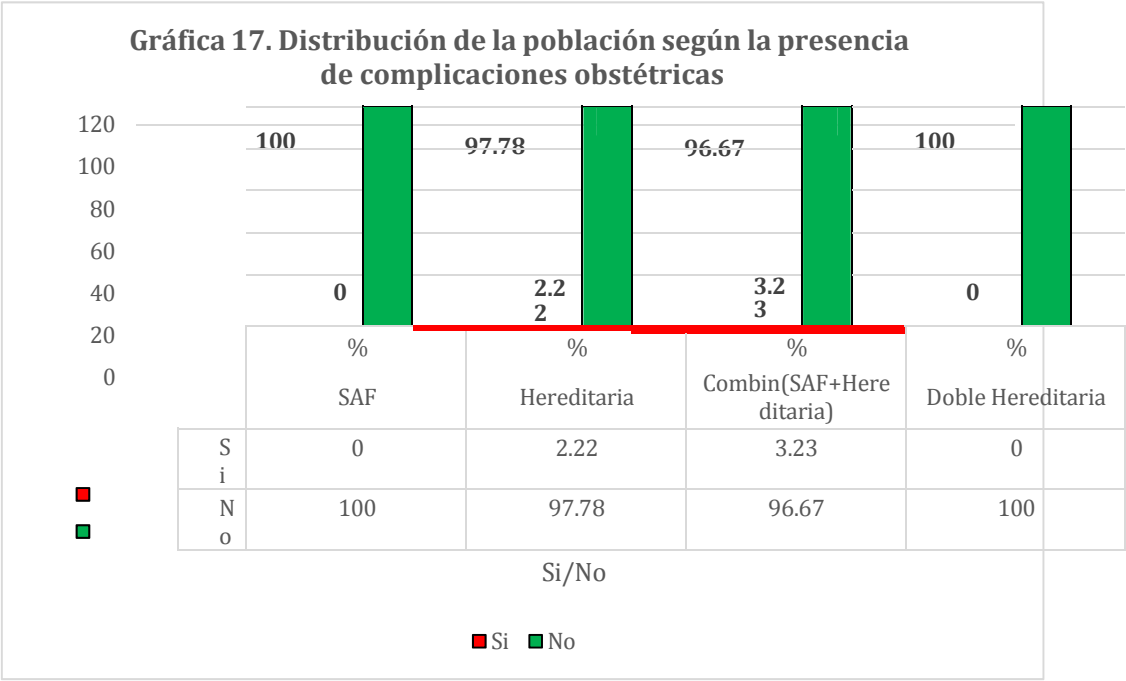


Fuente: Tabla 4

Gráfica 16. Distribución de la población según el tipo de complicación médica

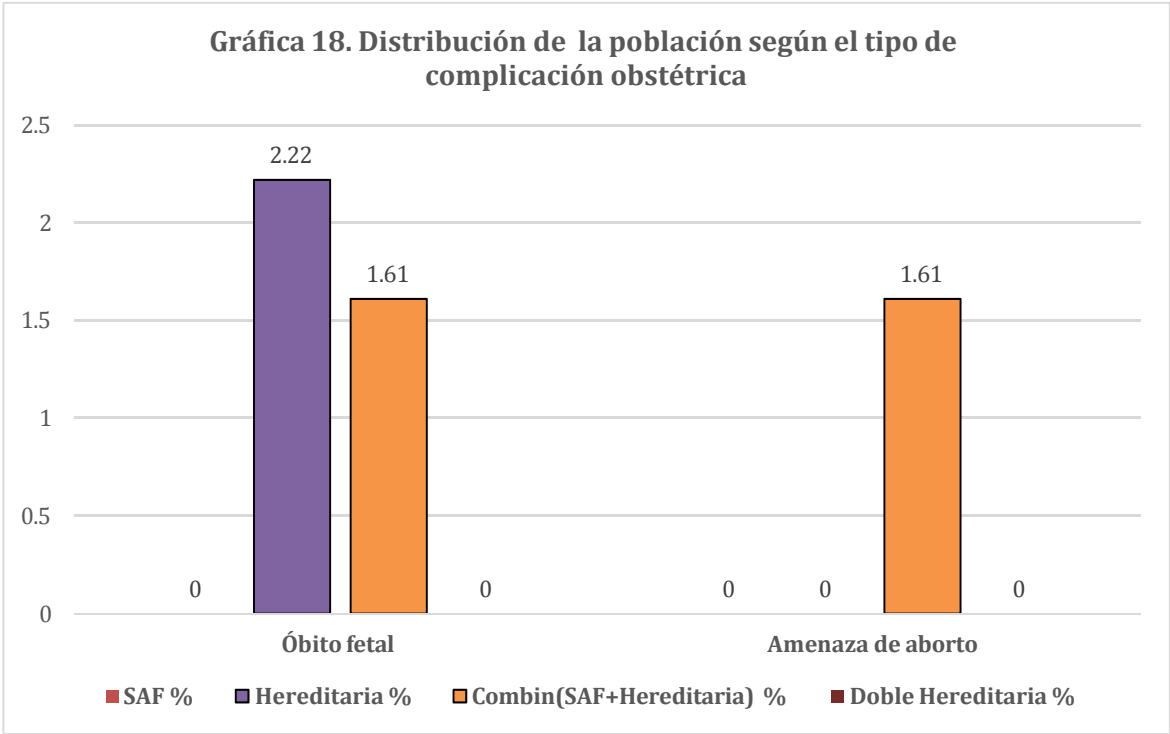


Fuente: Tabla 4

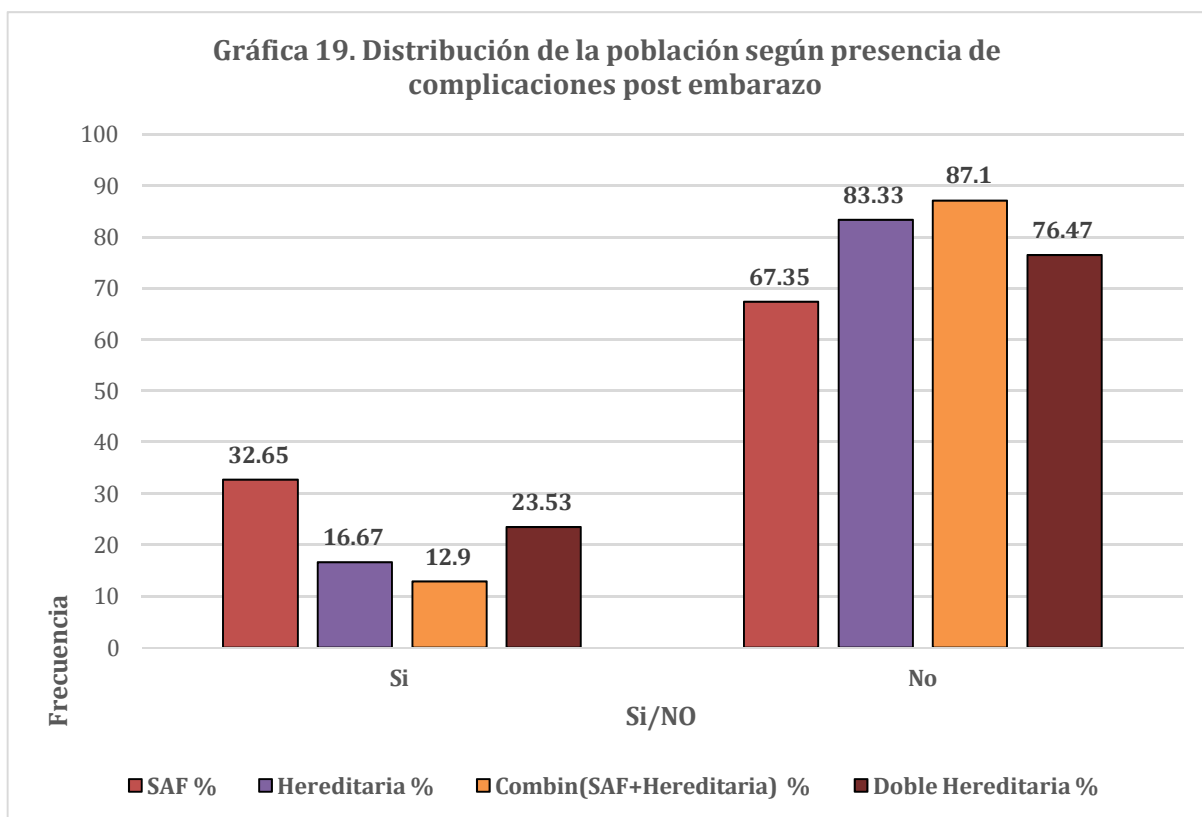


Fuente: Tabla 4

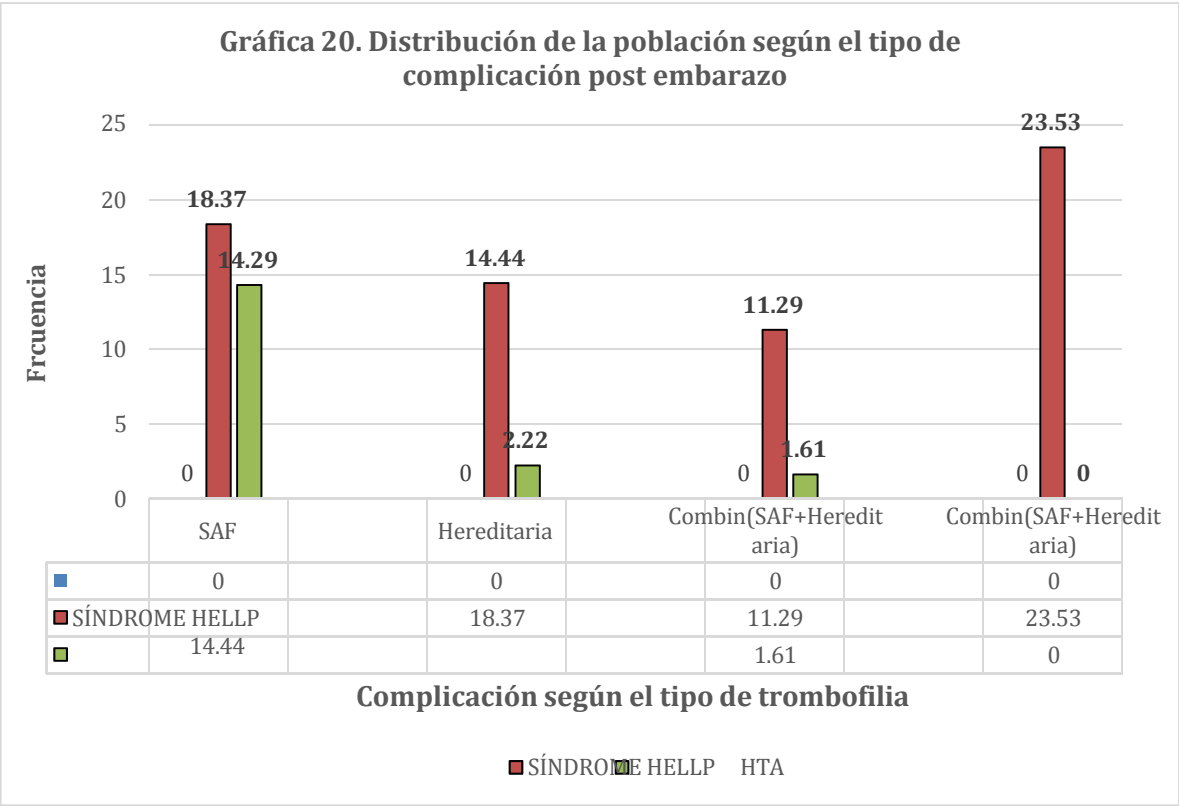
Frecuencia



Fuente: Tabla 4

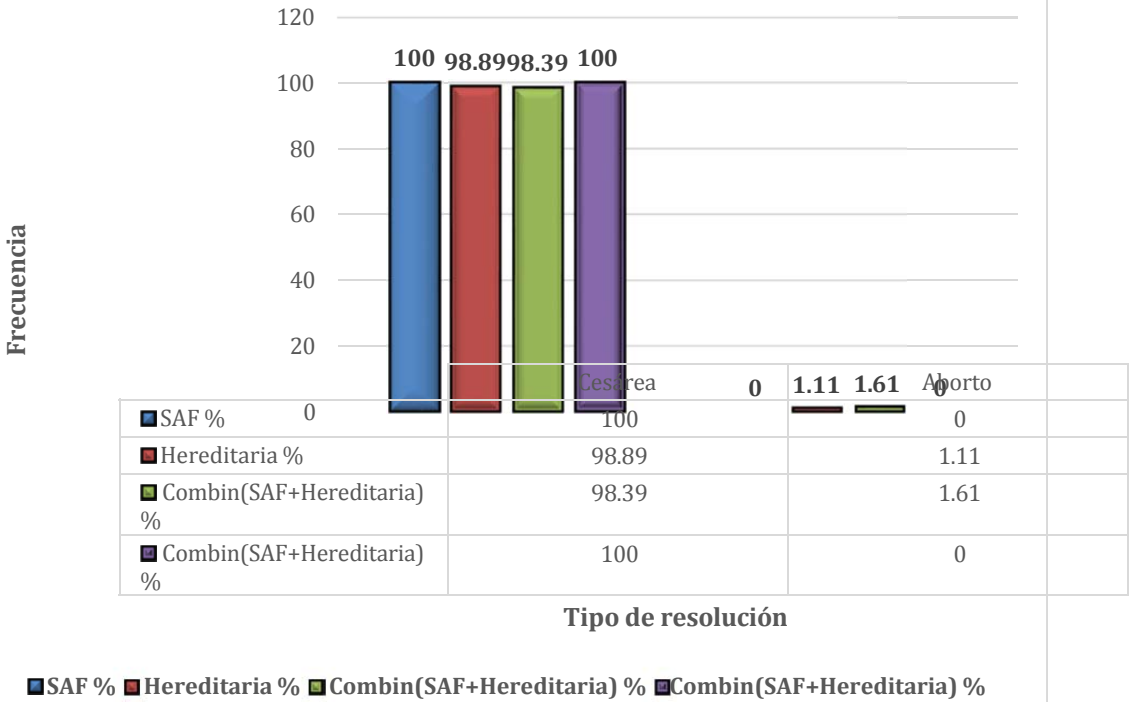


Fuente: Tabla 4

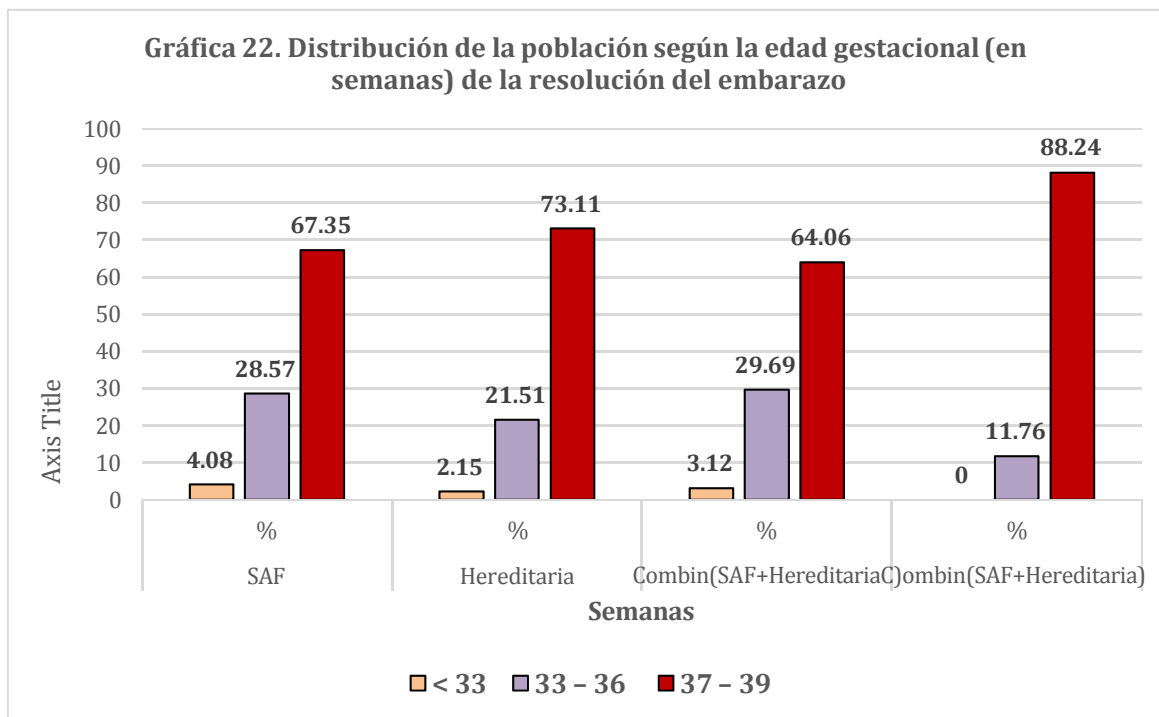


Fuente: Tabla 4

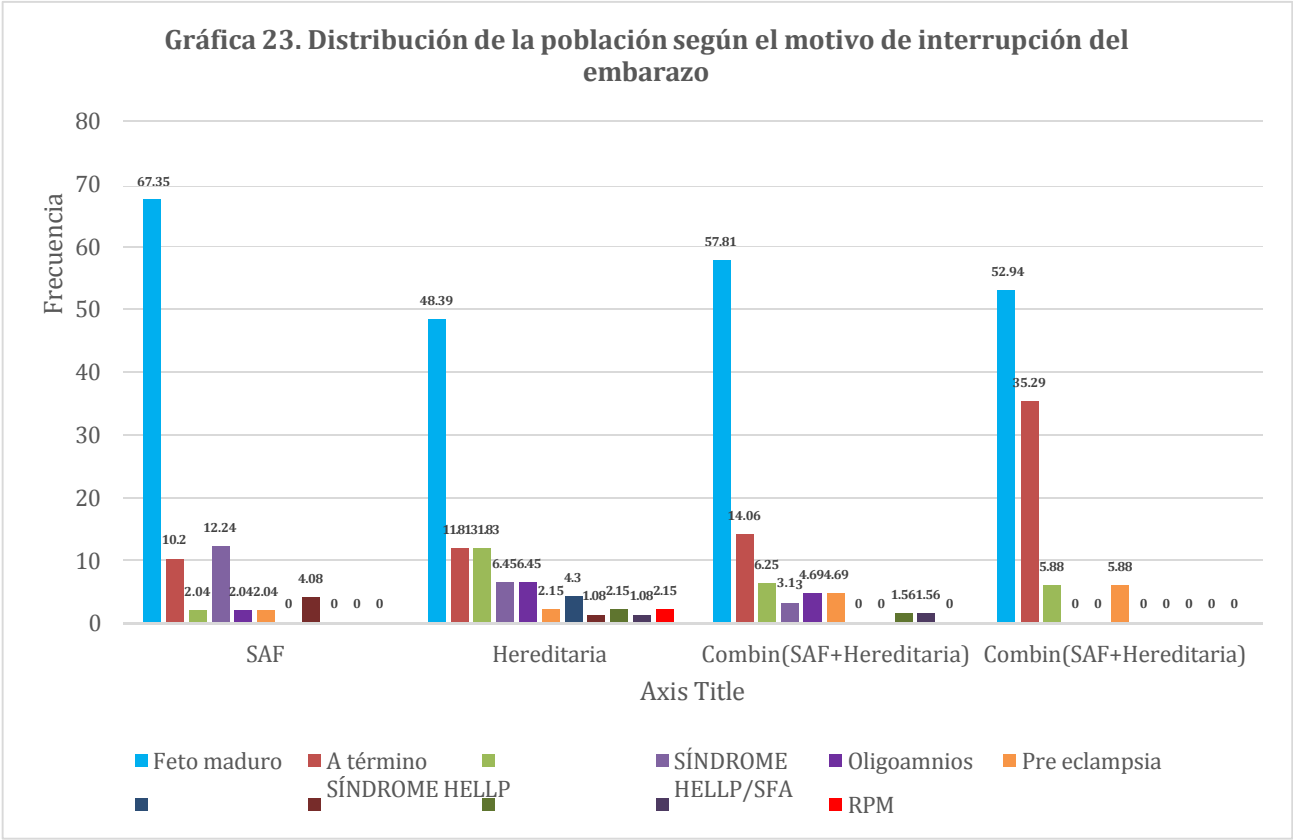
Gráfica 21. Distribución de la población según resolución del embarazo



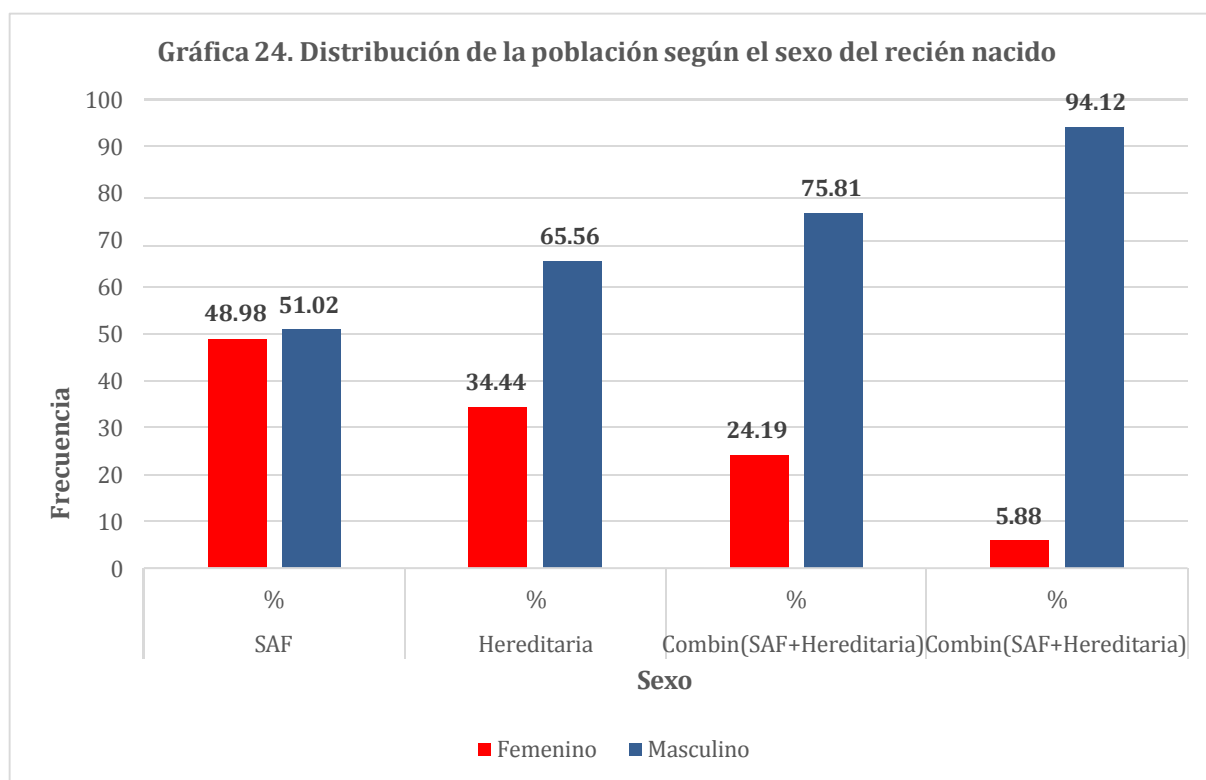
Fuente: Tabla 5



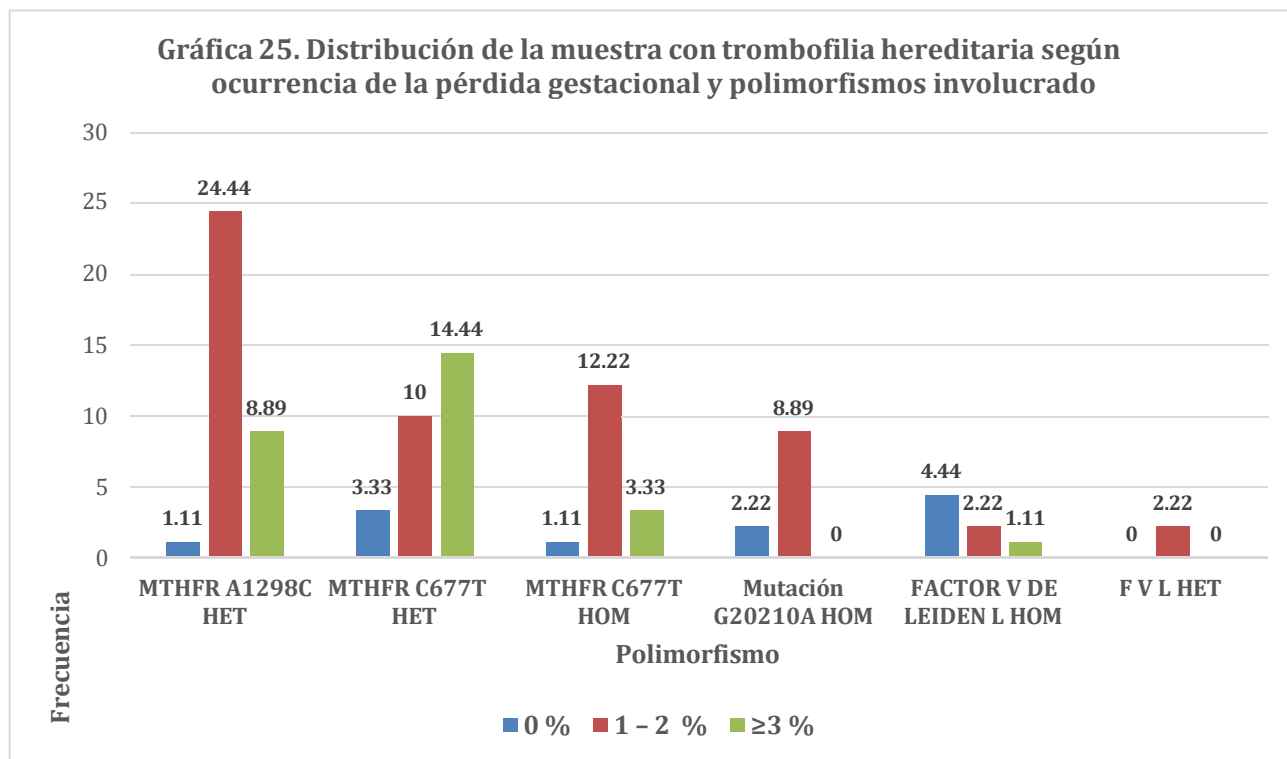
Fuente: Tabla 5



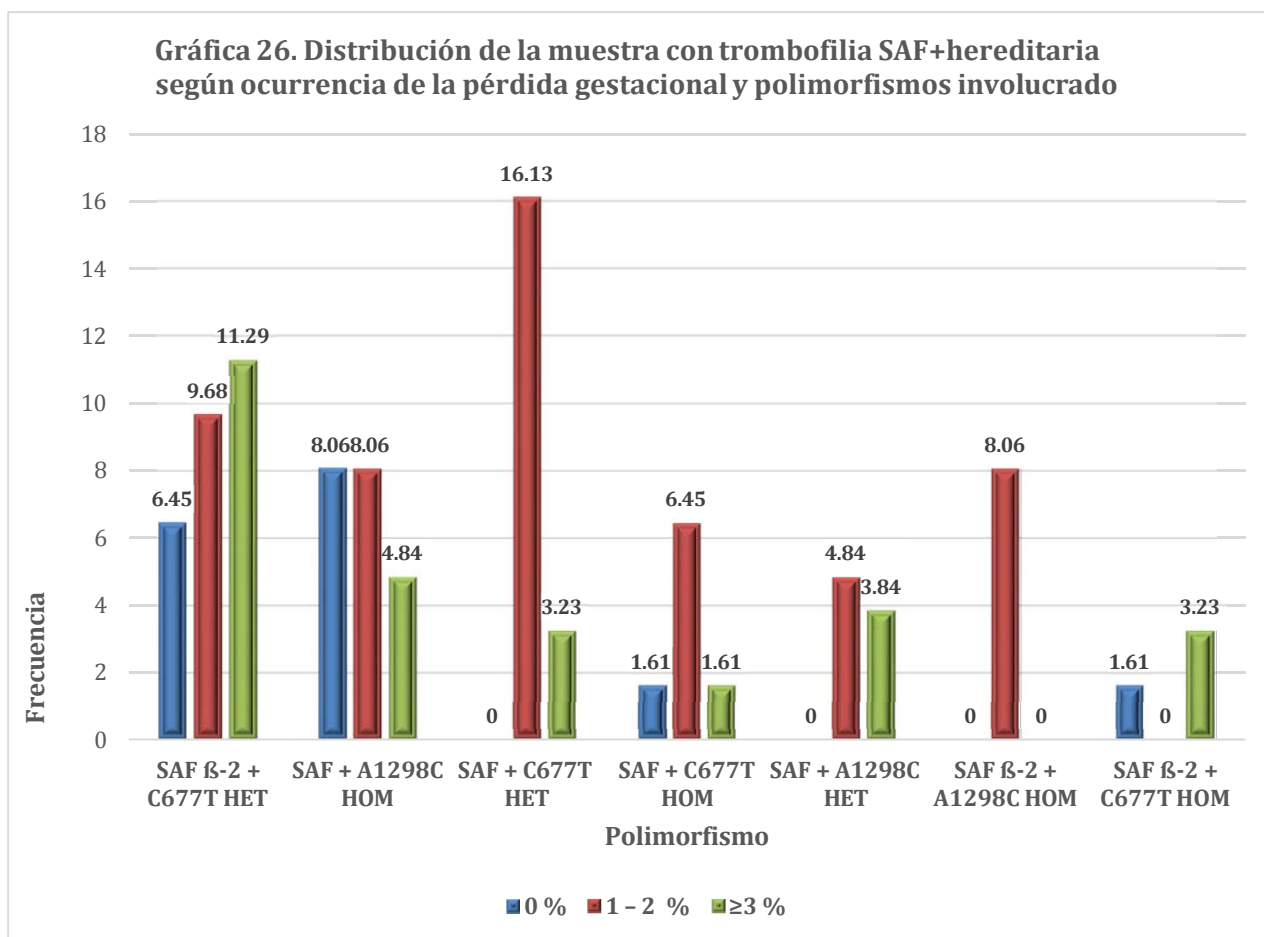
Fuente: Tabla 5



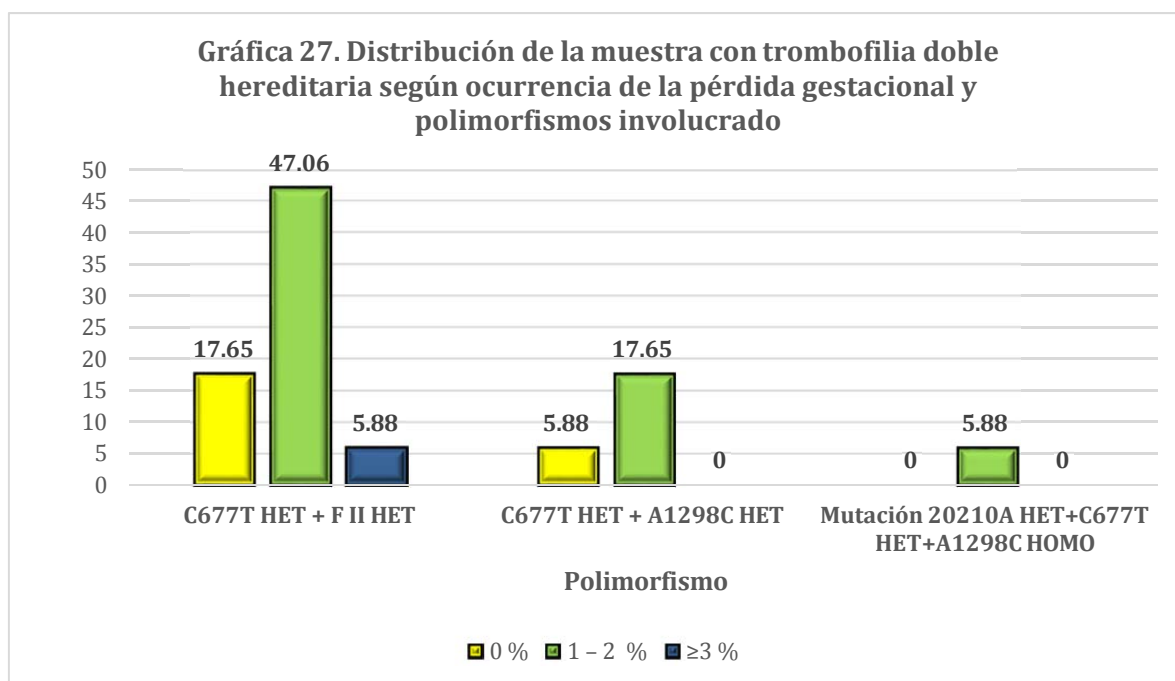
Fuente: Tabla 5



Fuente: Tabla 6



Fuente: Tabla 6



Fuente: Tabla 6