Revisión de la literatura

Prevalencia y la patogénesis de la trombofilia de origen genético en mujeres embarazadas.

Prevalence and Pathogenesis of Genetic Thrombophilia in Pregnant Women.

Nicoll Valentina Caamaño-Sierra[1,a], Estefania Bula-Escarria[1,a]

1. Estudiante de Medicina.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA
Nicoll Valentina Caamaño-Sierra
ORCID ID https://orcid.org/0009-0006-6587-2178
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: *nicollvalentina72@gmail.com*

CONFLICTO DE INTERESES
Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de noviembre de 2024.
ACEPTADO: 30 de marzo de 2025.

RESUMEN
Las trombofilias son definidas como el estado protrombótico y de hipercoagulación instaurado tras la alteración de factores relacionados con la coagulación que, en caso de presentarse de forma simultánea en el embarazo, que se caracteriza por su estado de hipercoagulabilidad fisiológico, aumenta el riesgo de eventos protrombóticos, promoviendo la susceptibilidad a pérdida gestacional, muerte materna, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. El objetivo de este manuscrito es describir la prevalencia y fisiopatología asociadas a factores genéticos de la trombofilia en mujeres embarazadas. En cuanto a metodología, se trata de una revisión bibliográfica a través de las bases de datos como MEDLINE, *Embase* y *Web of Science* de artículos originales y reportes de casos en inglés y español publicados en los últimos 15 años. Como resultado se obtuvo que la mayor prevalencia de trombofilias de origen genético está asociadas a presentar el Factor V Leiden, seguida de la deficiencia de la proteína S. A pesar de los avances en la comprensión de las trombofilias, aún existe una falta de estudios sobre su prevalencia en diversas poblaciones, como Latinoamérica.

Palabras clave: Prevalencia, trombofilia, genética, embarazo.

ABSTRACT
Thrombophilias are defined as a prothrombotic and hypercoagulable state resulting from alterations in coagulation-related factors. When these alterations occur concurrently with pregnancy, a condition already characterized by a physiological state of hypercoagulability, the risk of thrombotic events increases significantly, thereby promoting susceptibility to pregnancy loss, maternal death, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. The objective of this manuscript is to describe the prevalence and pathophysiological mechanisms associated with genetic factors of thrombophilia in pregnant women. A literature review was conducted using databases such as MEDLINE, Embase, and Web of Science, including original articles and case reports published in English and Spanish over the past 15 years. The results show that the highest prevalence of genetic thrombophilias is associated with the presence of Factor V Leiden, followed by protein S deficiency. Despite advances in understanding thrombophilias, there remains a lack of studies addressing their prevalence in diverse populations, particularly in Latin America.

Key words: Prevalence, thrombophilia, genetics, pregnancy.

Caamaño-Sierra NV, Bula-Escarria E. Prevalencia y la patogénesis de la trombofilia de origen genético en mujeres embarazadas. Salutem Scientia Spiritus 2025; 11(2):54-62.

La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:
Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El embarazo instaura un estado de hipercoagulabilidad fisiológico por medio del aumento de dos a tres veces en las concentraciones de fibrinógeno, así como un aumento de 20% a 1000% en los factores VII, VIII, IX, X y XII, lo que aumentan la probabilidad de desarrollar tromboembolismo venoso cuatro a cinco veces más que en la población general, al igual que presentar otras complicaciones obstétricas como muerte fetal;[1] en el caso de contar con una patología de base como las trombofilias, definidas como un estado protrombótico y de hipercoagulabilidad sanguínea, por la alteración de factores de la coagulación, el riesgo de presentar un evento tromboembólico se eleva hasta un 20%.[2]

Las trombofilias se clasifican en heredadas y adquiridas, entre las más frecuentes se encuentran el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) (39,5%), seguida de la deficiencia de proteína S (35,8%).[3,4] En la mayoría de eventos trombóticos existen factores ambientales que aumentan la susceptibilidad a desarrollarlos cuando se acompañan de una trombofilia, como el consumo de anticonceptivos orales que aumentan entre tres a seis veces el riesgo y en compañía del factor V de Leiden o portar la mutación de la protrombina G20210A, se aumentan exponencialmente los riesgos en comparación con quienes no poseen estos polimorfismos; otros factores medioambientales como la obesidad, la inactividad física, el tabaquismo y ciertos patrones dietéticos pueden aumentar el riesgo de eventos protrombóticos.[5]

Si bien, el diagnóstico de las trombofilias no es indicativo de presentar eventos trombogénicos, durante el embarazo puede afectar la circulación uteroplacentaria por medio de microtrombosis en placenta, facilitando el desarrollo de complicaciones obstétricas como pérdida gestacional hasta en un 40%, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia en un 10%.[6]

A pesar de los avances alcanzados en el diagnóstico y manejo de las trombofilias, que ha impactado positivamente sobre la supervivencia de la madre y el neonato, no hay suficientes datos de prevalencia y factores de riesgo de las trombofilias en gestantes y en especial en mujeres latinoamericanas, lo que dificulta conocer si hay cambios dentro de la presentación clínica de esta patología, que favorezca su detección a tiempo e impactar sobre la supervivencia; por lo que esta revisión tiene como objetivo describir la prevalencia y la fisiopatología que se encuentra asociada a los factores genéticos y medioambientales de la trombofilias en mujeres embarazadas, tomando en cuenta literatura reciente que permita realizar una actualización del conocimiento.

METODOLOGÍA

Para la revisión de la bibliografía se excluyeron revisiones narrativas y fueron seleccionadas publicaciones originales y de los últimos 15 años, en revistas indexadas, en idioma español e inglés; la búsqueda se realizó a través de las bases de datos como MEDLINE, *Embase* y *Web of Science*, así como Scielo para busqueda latinoamericana. Los términos que se introdujeron en el idioma inglés fueron los siguientes: embarazo, trombofilia y genética, teniendo como algoritmo de búsqueda *"Genetic - pregnancy - thrombophilia"*. Se analizaron los artículos referidos hacia la presentación de trombofilias durante el embarazo, que describieron los factores genéticos y de prevalencia de cada caso.

TIPOS DE TROMBOFILIAS SEGÚN SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Las trombofilias hacen parte de los desórdenes sanguíneos que aumentan la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos (venosos o arteriales); pueden ser causadas por defectos genéticos (heredables) o adquiridos, considerándose su desarrollo durante el embarazo como un factor de riesgo predisponente de pérdida gestacional, infertilidad y complicaciones obstétricas.[7]

Trombofilias Hereditarias

Este tipo de trombofilias se desarrollan por una predisposición genética que desencadenan a alteraciones en la homeostasis sanguínea que conducen a eventos trombóticos como, tromboembolismos venosos. Las alteraciones genéticas más frecuentes ocurren por mutaciones en proteínas como el Factor V de Leiden (FVL), la mutación del gen G20210A de protrombina, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C y S así como la hiperhomocisteinemia.

Factor V de leiden:

El factor V hace parte de la la vía común de la cascada de la coagulación, cuando el gen para este factor presenta una mutación de ganancia de función por la sustitución del aminoácido glutamina por arginina en la posición 506 (R206Q) de la proteína, codificada en el gen f5 en G1691A, da lugar a la una mutación tipo "missense", que aumenta la resistencia a la inactivación efectuada por la proteína C activada (PCa),[8] una proteasa de la familia serpinas que es activada por el endotelio vascular en condiciones de homeostasia normal, inactivando proteolíticamente al factor Va y VIIa, lo que termina por limitar la predisposición a eventos protrombóticos, por esta razón la resistencia a la actividad de la proteína C, produce una desregulación en la formación de coágulos, aumentando la predisposición a los mismos.[9]

En condiciones normales el embarazo aumenta un riesgo de cinco a diez veces mayor de desarrollar un evento trombótico, los individuos heterocigotos para la variante del Factor V Leiden (FVL) tienen un riesgo de cinco a ocho veces mayor a comparación de la población sana, presentando un riesgo mayor de dichos eventos en la semana seis del puerperio;[10] a su vez, se ha descrito por

medio de estudio de cohortes en población danesa,su relación con el desarrollo de preeclampsia grave, restricción del crecimiento fetal y desprendimiento de placenta.[11]

Protrombina:

La mutación G20210A en el gen de la protrombina (F2) causada por el cambio de nucleótido guanina por adenina en la posición 20210 en la región 3'-no traducida del gen de la protrombina, incrementa la concentración plasmática de la protrombina hasta un 30% en individuos con mutaciones heterocigotas o hasta un 70% en individuos con mutaciones homocigotas, así mismo, dentro de la literatura también se reporta su efecto indirecto sobre la resistencia de PCa, por medio de la inactivación del factor Va.[12-14]

Antitrombina:

Es una glicoproteína plasmática de la familia de las serpinas que regula la actividad proteolítica de las proteasas procoagulantes de las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación, es sintetizada en el hígado y tiene una vida media de dos a tresdías en sangre, inhibe proteasas como la trombina y los factores IXa, Xa, XIIa, VIIa, esta acción es ejercida por medio de dos mecanismo.[15] El primer mecanismo implica que un bucle de la antitrombina de su centro reactivo se una al sitio activo de las proteasas mencionadas anteriormente , formando complejos covalentes inactivos y el segundo mecanismo implica que una hélice D básica de la antitrombina se una a las heparinas terapéuticas y a los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) en las células endoteliales vasculares.[16]

La deficiencia de antitrombina se estima entre el 0,02 a 0,07% de la población general, se diagnostica cuando la actividad anticoagulante está disminuida en plasma aproximadamente un 80%, considerándose como la deficiencia clínica más severa de un anticoagulante natural. Se trata de un desorden autosómico asociado mutaciones de pérdida de función en el gen SERPINC1, este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1, siendo descritas en la literatura alrededor de 350 mutaciones que pueden causar la deficiencia, cuya penetrancia es alta, dado que los individuos diagnosticados experimentan por lo menos un evento tromboembólico antes de los 50 años.[17] La enfermedad se clasifica en dos tipos, la tipo I ocurre por una reducción de la concentración plasmática de antitrombina y la disminución de su actividad, entendiéndose como un defecto cuantitativo. La tipo II se debe a un defecto cualitativo debido a que no se afecta la concentración plasmáticas de antitrombina, pero si ocasiona disminución de su actividad y se puede subclasificar en tres tipos, la tipo I afecta el sitio activo interrumpiendo la interacción enzima-inhibidor , la tipo II ocurre por defectos en el sitio de unión a la heparina (hélice D), dando lugar la unión defectuosa de la misma y la tipo III , son un grupo pleiotrópico de mutaciones cerca del bucle reactivo que dan lugar a una disminución de los niveles de AT (IIc).[16]

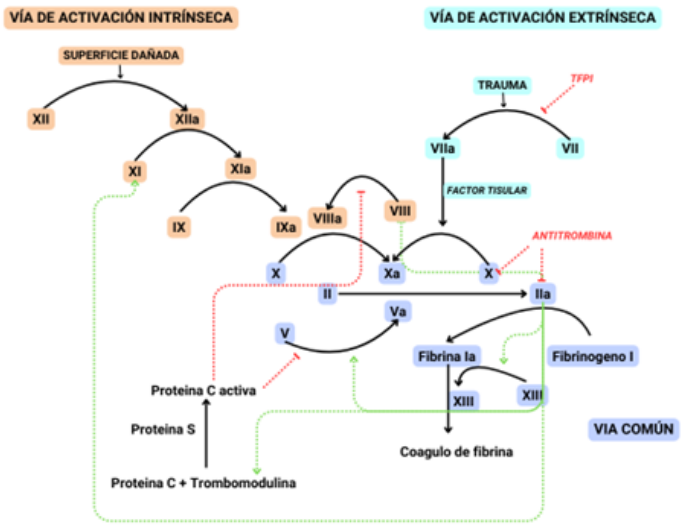

Figura 1. Cascada de la coagulación: Vías intrínsecas, extrínsecas y común. Fuente: Adaptada de Martinelli *et al* (2014).[30]

Deficiencia de proteína C:

La proteína C (PC) al igual que la PS es una glicoproteína plasmática dependiente para su maduración de vitamina K, sintetizada en el hígado, activada por la trombina, proceso que se ve potenciado por medio del complejo formado por la trombina, la trombomodulina y la unión de la PC a su receptor endotelial; el efecto de la PC en la cascada de la coagulación es esencialmente de regulación negativa de los procesos trombóticos, especialmente en la microcirculación, mediado por la activación de la PCa, que inhibe la generación de trombina mediante la inactivación proteolítica de FVa y FVIIIa.[18]

La prevalencia de la deficiencia de la proteína C en población general es de e el 0,2 al 0,4%, de los cuales aproximadamente el 3% desarrolla un evento trombocito, esta deficiencia es un trastorno autonómico dominante con alta penetrancia; se clasifica según las concentraciones plasmáticas de la proteína C y su actividad enzimática. El tipo I, se caracteriza por la disminución de las concentraciones plasmáticas, de sus actividad enzimática y del antígeno, en el tipo II, las concentraciones son normales del antígeno en plasma pero hay disminución de la actividad enzimática. La presentación heterocigota de esta deficiencia es la más común, mientras que la presentación homocigota está asociada a presentaciones clínicas fatales como púrpura trombocitopenia fulminante en neonatos.[18]

Deficiencia de proteína S:

La proteína S (PS), es una glicoproteína dependiente de vitamina K para su maduración en el hígado, la PS no solo está implicada en la regulación de la cascada de la coagulación, sino también participa en procesos como la proliferación celular, apoptosis,

regulación de la inflamación, aterosclerosis y vasculogénesis;[19] su importancia en la vía de la coagulación radica en ser cofactor activador de la proteína C, formando un complejo que inhibe directamente los complejos tenaza y protrombinasa, así como la inhibición del factor tisular, encargado de potenciar tanto la generación del factor Xa.[20]

La importancia patológica que tiene la deficiencia de la PS proviene de la experimentación en modelos murinos, donde su ausencia total de PS resulta en muertes in utero debido a coagulopatía y hemorragias, en cuanto a evidencia en modelos humanos, se tiene que aunque rara, los individuos que desarrollan deficiencia de la PS proteína S debido a mutaciones homocigotas, el cuadro clínico de esta deficiencia es más severo y están relacionadas con púrpuras fulminantes.[21]

Tabla 1. Criterios diagnósticos para SAF. Revisión de Sydney de los criterios de Sapporo (2006).[36]

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
• Trombosis vascular (arterial y venosa) • Morbilidad del embarazo: Muerte del feto normal en ≥10 semanas. Parto prematuro en ≤34 semanas debido a preeclampsia. ≥3 abortos consecutivos en <10 semanas, Insuficiencia placentaria en <34 semanas.	• Anti-Cardiolipina IgG / IgM (aCL) >40 GPL o MPL o >99 percentil • Anti-beta-2 glicoproteína I (anti-β2GPI) > percentil 99 • Anticoagulante lúpico (LA): Títulos medios - altos. Duplicados. Con 12 semanas de intervalo.

MUTACIONES EN MTHFR

La enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) participa en la vía del metabolismo del folato, cuyos subproductos intervienen en la remetilación de homocisteína a metionina. Se ha descrito que la alteración de este gen conduce a varios defectos dentro de los cuales se encuentra la homocistinuria, la cual es un trastorno autosómico recesivo, así mismo existen dos variantes polimórficas de este gen (C677T y A1298C) que se encuentran implicadas en el desarrollo de hiperhomocisteinemia porla deficiencia de MTHFR, por reducción de su actividad.[22] Las concentraciones elevadas de homocisteína aumentan la producción de trombina, estimulando la activación de los factores XII y V e inhibiendo la expresión de trombomodulina, provocando un estado procoagulante.[23]

Los pacientes con hiperhomocisteinemia leve o moderada presentan mayor riesgo de tromboembolismo, aterosclerosis, defectos del tubo del tubo neural del feto y, posiblemente, abortos recurrentes.[24]

Glicoproteína rica en histidina (HRG)

Esta proteína es producida en el hígado y circula en el plasma. Los niveles de la HRG son bajos en el embarazo y en sepsis, su elevación como su deficiencia, se ha visto involucrado en trombofilias. Su principal función es unirse a FXIIa, atenuando la autoactivación de FXII y la activación mediada por FXIIa de FXI.[25] Adicionalmente, la HRG se une con alta afinidad al polifosfato, un procoagulante producido por las plaquetas activadas, atenuando su actividad procoagulante.[26]

Factor IX

El factor IX es una proteína clave en la cascada de la coagulación, desempeña un papel esencial en la formación de coágulos. Esta proteína en su forma activa (Factor IXa) es esencial para activar al factor X, el cual es un paso crucial para la formación de trombina, la enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina, permitiendo así la formación de un coágulo sanguíneo. La mutación en el factor IX específicamente la mutación R338L está asociada a un aumento significativo en la actividad de la proteína, ya que la sustitución de arginina por leucina en la posición 338, altera la estructura del factor XI y aumenta su actividad coagulante.[27]

Factor XIII

El FXIII es un factor de coagulación que actúa como estabilizador del coágulo de fibrina, promoviendo la resistencia a la fibrinolisis, dado que es una pro transglutaminasa que se encuentra en el plasma en forma de heterotetrámero formado por dímeros de subunidades A (FXIII-A2) y B (FXIII-B2), que se separan al ser activadas en un proceso donde participan la trombina y el calcio, y que es potenciada por la fibrina. Cuenta con una subunidad A, y otra B; cuando hay una deficiencia de esta última (F13B), se altera la activación de la subunidad A, conllevando a una estabilización excesiva de los coágulos y como consecuencia una disminución en la fibrinolisis.[28]

Activador Tisular del plasminógeno (tPA)

Es una proteína que juega un papel esencial en la disolución de los coágulos sanguíneos, debido a que convierte el plasminógeno en plasmina, una enzima encargada de descomponer la fibrina, que es el componente principal de los coágulos.[29]

Trombofilias Adquiridas

El síndrome anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es la trombofilia adquirida más frecuentes, se trata de un desorden autoinmune

Tabla 2. Principales genes implicados en las trombofilias. Adaptada de Dautaj *et al*.[40]

Componente de Coagulación	Gen	Omim Enfermedad	Enfermedad	Herencia	Función
Proteína C	F5	188055	Trombofilia por resistencia a PCa	AD	Activación de la protrombina a trombina.
	PROC	176860	Trombofilia por deficiencia de PC	AD	Regulación de la coagulación sanguínea mediante la inactivación de los factores Va y VIIa
		612304	Trombofilia por deficiencia de PC	AR	
Trombina	SERPIND1	612356	Trombofilia por defecto de la trombina	AD	Trombina, inhibidor de la quimotripsina.
	F2	188050	Trombofilia por defecto en la actividad de la trombina	AD	Coagulación y mantenimiento de la integridad vascular.
Antitrombina	SERPINCI	613118	Deficiencia de la antitrombina tipo III	AD	Inhibición de la trombina, regulación de la cascada de la coagulación.
Glicoproteína rica en histina	HRG	613116	Trombofilia por elevación de la glicoproteína en histina	AD	Proteína adaptadora implicada en la coagulación y la fibrinolisis
Proteína S	PROS1	612336	Trombofilia por deficiencia de PS	AD	Prevención de la coagulación, estimulación de la fibrinolisis
		614114	Trombofilia por deficiencia de PS	AR	
Factor IX	F9	300809	Trombofilia por deficiencia de factor IX	Ligado al cromosoma X	Activación del factor X
Factor XIII-Subunidad B	F13B	613235	Deficiencia de la subunidad B del factor XIII	AR	Subunidad B del factor XIII, estabiliza los coágulos de fibrina
Activador tisular del plasminógeno	THPH9	612348	Trombofilia familiar debido a una disminución de la liberación del activador de plasminogeno	AD	Interviene en la remodelación y degradación de los tejidos.

AD: Autosómica dominante; AR: Autosómica recesiva; PC: Proteína C; PS: Proteína S

sistémico, caracterizado por trombosis (venosas, arteriales y microvasculares) recurrentes y mortalidad obstétrica, se encuentra presentes anticuerpos antifosfolípidos (AcAF) (anticoagulante lúpico (LA), antiβ2-glicoproteína I (anti-β2GPI) y/o anticuerpos anticardiolipina (aCL)).[31] Alterando la homeostasis hematológica al generar resistencia en la PCa.[32]

Su fisiopatología no está muy bien entendida; ha sido descubierto que la principal diana de los AcAF es la β2-glicoproteína I (β2GPI), una proteína plasmática que se une a las superficies fosfolipídicas.[33] Para entender el mecanismo por el cual son desencadenados los eventos trombóticos, algunos autores han adoptado el "modelo de los dos golpes", donde los AcAF establecen el primer golpe al promover un estado proinflamatorio y protrombótico; mientras que el segundo golpe está determinado por alteraciones en la vasculatura, como las mediadas por anexina V, que favorecen la interacción entre los los fosfolípidos y la cascada de coagulación, lo que produce una alteración en el endotelio mediada por AcAF[34] o un estado proinflamatorio, como el del embarazo.[35]

Adicionalmente, se ha descrito en la literatura la acción del anti-β2GPI, el cual inhibe la escisión del factor V por la PCa en la posición R506 a través de una interacción directa con el factor V, lo que disminuye su función como cofactor durante la inactivación del factor VIIIa, contribuyendo a la resistencia de la PCa.[32]

Los criterios diagnósticos, establecidos originalmente por Sapporo[36] fueron revisados en 2006 estableciéndose que el diagnóstico definitivo para SAF requiere de la presencia de al menos un cri-

Tabla 3. Prevalencia de las trombofilias hereditarias durante el embarazo.

Estudio	País	Tamaño Muestra	Prevalencia	Observaciones
Samfireag *et al* (2023)[47]	Rumania	81	El 9,2% de esas pacientes con trombofilia hereditaria y 11,4%. con trombofilia mixta	Las mujeres embarazadas diagnosticadas con trombofilia, tenían edad avanzada, vivían en un ambiente urbano, tenían un IMC normal, tuvieron al menos una pérdida y aproximadamente 36 semanas de edad gestacional.
Ahangari *et al* (2019)[7]	Estados Unidos	245	El factor V leiden fue responsable de 20 a 40% de los eventos trombóticos. Se estima que la prevalencia de F5 en los Estados Unidos está entre el 3% y el 7%	Los dos factores de trombofilia hereditaria más comunes son variantes F5 y F2. F es un factor V alterado por sustitución puntual (G1691A).
Kashifard *et al* (2023)[48]	Irán	62	F2 Y F5 Leiden eran del 20% en mujeres iraníes con pérdidas de embarazo recurrentes.	
Gutierrez y López (2017)[49]	México	81	Incidencia de trombofilias en el embarazo: 1,06%	La trombofilia más frecuente fue el síndrome de anticuerpos fosfolípidos y la hereditaria más frecuente fue la deficiencia de la proteína S
Peres-Winger, *et al* (2019)[50]	Argentina	247	Déficit de proteína C estuvo presente en el 0,4% de las pacientes, el déficit de antitrombina se presentó en el 0,8% de las pacientes y el déficit de proteína S se encontró en el 0.4%.	En cuanto a las variantes geneticas asociadas con la trombofilia hereditaria como el FVL y la mutación G20210A en el gen de la protrombina, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de estas variantes en comparación con el grupo control ni con la población general
Yang *et al* (2013)[51]	China	15.357	La frecuencia global del alelo 677T, el genotipo 677TT, el alelo 1298C, el genotipo 1298CC, el alelo 66G y el genotipo 66GG dentro de los polimorfismos MTHFR en la población china Han fue del 45,2%, 23,2%, 18,6%, 3,9%, 25,7% y 6,6%, respectivamente.	Los polimorfismos MTHFR C677T, A1298C y MTRR A66G varían significativamente entre las poblaciones Han residentes en distintas regiones de China.
Khalife *et al* (2022)[24]	Líbano	200		Las mutaciones FVL G1691A y FII G20210A se asociaron con un riesgo casi tres a cuatro veces mayor de pérdida gestacional recurrente, respectivamente. Sin embargo, la mutación MTHFR C677T no se asoció a un mayor riesgo de pérdida gestacional recurrente.

terio clínico y al menos un criterio de laboratorio (Tabla 1), así como presencia de niveles moderados a elevados de anticuerpos antifosfolípidos en dos ocasiones en un intervalo de 12 semanas, en cambio las lesiones valvulares, livedo reticularis, nefropatía, manifestaciones neurológicas y trombocitopenia fueron clasificadas como manifestaciones no criterio.[37]

El impacto de esta trombofilia sobre el embarazo está descrito como pérdida gestacional inexplicable de fetos iguales o mayores a 10 semanas de gestación en óptimas condiciones, parto pretérmino (antes de 34 semanas) debido a pre eclampsia o preeclampsia severa y abortos a repetición (más de tres).[38]

Este síndrome fue originalmente descrito en pacientes con enfermedades autoinmunes subyacentes, como el lupus eritematoso sistémico (SAF secundario), sin embargo el 50% de la población

diagnosticada aparecía como un trastorno aislado (SAF primario), debido a esto se ha intentado documentar dentro de la literatura estudios que sugieren la relevancia de la susceptibilidad genética en SAF, descubriéndose un alelo afectado (rs9269041) asociado a la sobreexpresión de varios loci genes de la región HLA de clase II incluido el HLA-DRB6, HLA-DRB9, HLA-DQA2, y HLA-DQB2 en tejido vascular y nervioso.[39]

Genética de la trombofilia:
Según el patrón de herencia, las trombofilias pueden estar ligadas al cromosoma X o ser autosómicas dominantes o recesivas, producto de mutaciones que producen la pérdida o ganancia de función, con cambio de sentido (*missense*), sin sentido (*nonsense*), afectar sitios de corte y empalme (*splicing*) o mezcla de la inserción y la eliminación (*small indels*), dentro genes como , F5, SERPINC1, PROS1, PROC, F9, FGA, FGB.[40]

Los principales genes implicados en son descritos en la Tabla 2. Los codigos OMIM pueden ser consultados en https://www.omim.org/

Factores de Riesgo Para desarrollar Tromboembolismo durante el embarazo cuando se cursa con trombofilia:
Las trombofilias incrementan el riesgo de tromboembolismo en las pacientes embarazadas. Son numerosas las variables que aumentan el riesgo de un tromboembolismo cuando se cursa concomitantemente con una trombofilia, entre las cuales están tener un índice de masa corporal elevado, los embarazos múltiples, infecciones, preeclampsia, la inmovilidad durante el embarazo, la edad avanzada de la madre, mutaciones como el factor V leiden y la protrombina G20210A, mutaciones en MTHFR, deficiencias en la proteína C, S y antitrombina.[41] Adicionalmente, el cigarrillo también es un factor de riesgo, pues se ha encontrado que incrementa la generación de productos de degradación de la fibrinolisis como el dímero D en el último trimestre del embarazo y disminuyen los niveles de antitrombina.[42]

La combinación de estos factores puede dar lugar a diversas complicaciones obstétricas como lo son los abortos recurrentes, muerte fetal, restricción del crecimiento fetal y problemas placentarios como calcificación o desprendimiento, así como trastornos hipertensivos que pueden resultar en condiciones como preeclampsia, eclampsia y el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas)[41] (Tabla 3).

El impacto y la prevalencia de las trombofilias en la pérdida recurrente del embarazo ha sido estudiado a través del tiempo por medio de diversos estudios; Nahas *et al*, en un estudio de cohortes retrospectivo entre los años 2004 y 2010, en una clinica comunitaria al norte de israel, reportó una prevalencia de la deficinecia del FVL del 20,9% y deficiencia de la PS del 19% entre las mujeres con abortos recurrentes, destacando que el tratamiento con anticoagulantes aumentaban las tasas de nacidos vivos, en especial dentro de las mujeres con más de cuatro abortos.[43,44] Por el contrario, un estudio de casos y controles monocéntrico de Nassour-Mokhtari *et al* reportaron una prevalencia del 8,3% del FVL en mujeres del noroeste de Argelia, encontrando una correlación entre la pérdida gestacional en el segundo trimestre y la presencia de FVL.[45]

Cernera et al en su análisis retrospectivo de 1922 casos entre los años 2007 y 2018, cuyo principal objetivo era analizar la asociación de nueve variantes genéticas protrombóticas FVL, , variante H1299R (FVR2), factor II (FII) G20210A, metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T y A1298C, beta-fibrinógeno -455G>A, factor XIII (FXIII) V34L, antígeno plaquetario humano-1 (HPA-1) variantes L33P, e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) 4G/5G) con pérdida gestacional, encontró que las variantes genéticas asociadas a mayor riesgo de aborto espontaneo fueron FVL, la variante -455G>A del beta-fibrinógeno y PAI-1 4G, lo que respalda la hipótesis propuesta por los autores que las alteraciones genéticas mencionadas y los eventos polimicro trombolíticos terminan por dificultar la implantación.[46]

A pesar de la revisión exhaustiva de la literatura médica, se observa una escasez de estudios sobre la prevalencia de las trombofilias en mujeres embarazadas en Latinoamérica y sus efectos en la gestación. A pesar de la relevancia clínica de estas condiciones, como factores que pueden aumentar el riesgo de complicaciones cruciales para la vida de la madre y el feto, la información sobre su frecuencia en esta región del mundo sigue siendo limitada. La mayoría de los estudios disponibles provienen de otros países, donde los perfiles genéticos y los factores de riesgo pueden cambiar significativamente de los observados en las poblaciones latinoamericanas.

CONCLUSIÓN

Las trombofilias son trastornos sanguíneos que incrementan la predisposición a eventos trombóticos, tanto venosos como arteriales y pueden tener implicaciones significativas en el embarazo, tales como la pérdida gestacional recurrente, entre otras. Las trombofilias pueden ser de dos tipos: hereditarias o adquiridas, y según su fisiopatología se basa en defectos en diversos mecanismos de la coagulación, como mutaciones en los genes del factor V Leiden, la protrombina, las proteínas C y S, antitrombina, entre otras. Estas alteraciones desencadenan una desregulación de la cascada de la coagulación, favoreciendo la formación de coágulos y aumentando el riesgo de trombosis.

Las trombofilias adquiridas, como el síndrome antifosfolípido, también juegan un papel importante en complicaciones obstétricas debido a la presencia de anticuerpos que alteran la homeostasis

sanguínea y favorecen un estado proinflamatorio y protrombótico. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de estas condiciones, pueden reducir el riesgo de eventos trombóticos. A pesar de los avances en la comprensión de las trombofilias, aún existe una falta de estudios sobre su prevalencia en diversas poblaciones, como latinoamérica, lo que destaca la necesidad de investigaciones adicionales .

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al profesor Jose Guillermo Ortega Ávila por haber sido una guía durante el proceso de escritura de esta revisión.

REFERENCIAS

1. 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.
1. Website [Internet]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017001000676&lng=es. https://doi.org/10.24245/gom.v85i10.1530
2. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? Semin Thromb Hemost. 2019 Feb;45(1):50–60.
3. Reyes Utiérrez-Tous M. Trombofilia, ¿cuándo, qué pruebas y a quién? Sem Fund Es Reumatol. 2005 Dec;6(4):133–43.
4. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy – Clinical phenotypes and diagnostic scores. Thrombosis Research. 2017 Mar 1;151:S56–60.
5. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, Rosa V, Schellong S, Skride A, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2020 Oct;120(10):1454–62.
6. Zheng L, Ge R, Weng X, Lin L. Predictive Value of Serum Immune-Inflammatory Markers for Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Thrombophilia: A Retrospective Cohort Study. J Inflamm Res. 2024 Sep 5;17:6083–91.
7. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S, Memarpour S, et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. Arch Gynecol Obstet. 2019 Sep;300(3):777–82.
8. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. Clin Obstet Gynecol. 2016 Sep;59(3):487–97.
9. Gierula M, Ahnström J. Anticoagulant protein S-New insights on interactions and functions. J Thromb Haemost. 2020 Nov;18(11):2801–11.
10. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Blood. 2016 Nov 10;128(19):2343–9.
11. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. J Thromb Haemost. 2012 Jul;10(7):1320–5.
12. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol. 2019 Mar;12(3):147–58.
13. Kyrle PA, Mannhalter C, Béguin S, Stümpflen A, Hirschl M, Weltermann A, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Aug;18(8):1287–91.
14. Kujovich JL. Prothrombin Thrombophilia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006.
15. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. J Thromb Haemost. 2020 Dec;18(12):3142–53.
16. Hart C, Rott H, Heimerl S, Linnemann B. Management of Antithrombin Deficiency in Pregnancy. Hamostaseologie. 2022 Oct;42(5):320–9.
17. Arachchillage DRJ, Makris M. Erratum: Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? Semin Thromb Hemost. 2019 Feb;45(1):e1.
18. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. Int J Mol Sci. 2022 Feb 5;23(3):1821.
19. Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. Semin Thromb Hemost. 2018 Mar;44(2):176–84.
20. ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. Haemophilia. 2008 Nov;14(6):1222–8.
21. Burstyn-Cohen T, Heeb MJ, Lemke G. Lack of protein S in mice causes embryonic lethal coagulopathy and vascular dysgenesis. J Clin Invest. 2009 Oct;119(10):2942–53.
22. Tse J, Gongolli J, Prahlow JA. Hereditary thrombophilia as a possible risk factor for severe disease in COVID-19: a case series. Forensic Science, Medicine and Pathology. 2024 Sep 27;1–7.
23. Hennessey-Calderón, Diana Carolina, Natalia Remolina-Murillo, and Daniel Alejandro Queremel-Milani. "Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR." Revista de Hematología 22.1 (2021): 56-61
24. Khalife S, Geitani R. Association of Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in A Population of Lebanese Women: A Case Control Study. Int J Fertil Steril. 2022 Aug 21;16(3):247–51.
25. Schmaier AH. Histidine-rich glycoprotein: antithrombosis without bleeding. Blood Adv. 2023 Sep 26;7(18):5649–50.
26. Malik RA, Zhou J, Fredenburgh JC, Truong TK, Crosby JR, Revenko AS, et al. Polyphosphate-induced thrombosis in mice is factor XII dependent and is attenuated by histidine-rich glycoprotein. Blood Adv. 2021 Sep 28;5(18):3540–51.
27. Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor

IX Padua). N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1671–5.
28. Chuliber, Fernando Andrés, et al. "Déficit adquirido de factor XIII:: manifestaciones hemorrágicas en pacientes internados." Revista Hematología 23.2 (2019): 38-48.
29. García-Santibáñez, Rocío, et al. "Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo." Rev Ecuat Neurol 20.1-3 (2011): 20-26.
30. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nature Reviews Cardiology. 2014 Jan 14;11(3):140–56.
31. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295–306.
32. Noordermeer T, Chemlal S, Jansma JJ, van der Vegte V, Schutgens REG, Limper M, et al. Anti-β2-glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies interfere with cleavage of factor V(a) by activated protein C. J Thromb Haemost. 2023 Sep;21(9):2509–18.
33. Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Laboratory testing and diagnostic strategies. American journal of hematology. 2012 Mar 14;87(S1):S75–81.
34. Berkman SA, Song SS. Ischemic Stroke in the Young. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27:10760296211002274.
35. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry." J Autoimmun. 2009 Mar 26;32(3-4):240–5.
36. Kadhim Al-Banaa, Emma Herrman, Bana Antonios, Hycienth Ahaneku, Shiva Shrotriya, Can Wang, Daniel E Ezekwudo, Ishmael Jaiyesimi. Assessing the Rate of Compliance with the Revised Sapporo/Sydney Criteria in Diagnosing Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Retrospective Analysis. Blood. 2022 Nov 2;140(Supplement 1):2795–6.
37. Bitsadze V, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Yagubova F, Tretyakova M, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: is it the same as an adult? J Matern Fetal Neonatal Med. 2024 Dec;37(1):2390637.
38. Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990-2010. Scand J Rheumatol. 2015 Jun 19;44(5):377–84.
39. Casares-Marfil D, Martínez-Bueno M, Borghi MO, Pons-Estel G, PRECISESADS Clinical Consortium, Reales G, et al. A Genome-Wide Association Study Suggests New Susceptibility Loci for Primary Antiphospholipid Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2024 Nov;76(11):1623–34.
40. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019 Sep 30;90(10-S):44–6.
41. Hristova M. Overcoming Recurrent Miscarriages in a 35-Year-Old Female With Thrombophilia. Cureus. 2024 Jun;16(6):e62870.
42. Villamizar Olarte, Diana Marcela, and Luis Andrés Dulcey-Sarmiento. "Condiciones trombofilicas y su riesgo en una cohorte latinoamericana de gestantes, estudio observacional descriptivo." Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela 84.1 (2024): 33-41.
43. Younis M, Ali MAM, Ghareeb DA, Youssef R, Fathy SA. Maternal Thrombophilic and Hypofibrinolytic Genetic Variants in Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: a Continuing Mystery. Reproductive Sciences. 2022 Aug 15;30(2):656–66.
44. Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 Jan;24(1):122–8.
45. Nassour-Mokhtari I, Loukidi B, Moussouni A, Bettioui R, Benhabib R, Merzouk H, et al. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a single-center case-control study in North-Western Algeria. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2020 Aug 17;21(1):1–7.
46. Cernera G, Liguori R, Bruzzese D, Castaldo G, De Placido G, Conforti A, et al. The relevance of prothrombotic genetic variants in women who experienced pregnancy loss or embryo implantation failure: A retrospective analysis of 1922 cases. Int J Gynaecol Obstet. 2024 Apr;165(1):148–54.
47. Samfireag, Miruna, et al. "Assessment of the Particularities of Thrombophilia in the Management of Pregnant Women in the Western Part of Romania." Medicina 59.5 (2023): 851.
48. Kashifard M, Basirat Z, Ramezani F, Ghofrani F, Golsorkhtabaramiri M. Combined Parental Thrombophilia Gene Mutation Defects in Couples with Repeated Pregnancy Loss. J Hum Reprod Sci. 2023 Dec 29;16(4):352–7.
49. Ginecología y Obstetricia de México [Internet]. Vol. 85. Nieto Editores; 2021. Available from: https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/h5strongtrombofilias-y-embarazo-incidencia-factores-de-riesgo-y-resultados-perinatalesstrongh5-h6strongthrombophilia-and-pregnancy-incidence-risk-factors-and-perinatal-resultsstrongh6
50. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. Medicina Clínica (English Edition). 2019 Apr 5;152(7):249–54.
51. Yang B, Liu Y, Li Y, Fan S, Zhi X, Lu X, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality. PLoS One. 2013 Mar 5;8(3):e57917.