

Revisión de tema

Estudio Descriptivo De Pacientes Con Complicaciones Obstétricas Y Trombofilias Y Evaluación De Su Tratamiento, 2004-2012.

Dr. Ricardo M. Aguilar Hernández*

Palabras claves:

Trombofilias, Síndrome antifosfolípidos, inhibidor lúpico.

Keywords:

thrombophilias, syndrome antiphospholipid, inhibitor lúpico.

*Servicio de Hematología y Banco de Sangre. CHDRAAM**

*Correspondencia:
Dr. Ricardo Aguilar,
aguilarcroston@yahoo.es*

Resumen

Las complicaciones del embarazo debidas a alteración de la circulación útero-placentaria se han asociado a trombofilias en los últimos años. Sin embargo, con la excepción del síndrome antifosfolípido, la evidencia no es definitiva en demostrar esta asociación y la utilidad del tratamiento. Por ello realizamos el presente estudio para evaluar la realidad local, con el objetivo de determinar las características clínicas y de laboratorio de las pacientes con complicaciones obstétricas y sospecha de trombofilias y evaluar el resultado del tratamiento aplicado.

Se recogieron los datos clínicos y las pruebas de laboratorio de 713 pacientes desde julio de 2004 a septiembre de 2012. De estas, 524 pacientes tenían criterio clínico y de laboratorio de trombofilias (Grupo 1), 71 pacientes tenían criterio clínico, pero pruebas normales (Grupo 2) y 114 pacientes no completaban el criterio clínico, pero tenían por lo menos un test alterado (Grupo 3). Cuatro (4) pacientes no completaban el criterio clínico ni de laboratorio. Ninguna característica clínica individualmente, tuvo una frecuencia estadísticamente significativa, al comparar el Grupo 1 versus el Grupo 2.

Al comparar el Grupo 1 versus el Grupo 3, las pruebas de laboratorio con diferencias en sus frecuencias estadísticamente significativas fueron el inhibidor lúpico ($p=4 \times 10^{-7}$) y la resistencia a la proteína C activada ($p=0.04$). Estuvieron cerca de significancia estadística la hiperhomocisteinemia ($p=0.07$) y la mutación homocigota de la MTHFR ($p=0.08$). Las frecuencias de niveles de vitamina B12 bajos (menos de 200 $\mu\text{g/ml}$) fueron de 25.5% en el Grupo 1, 20.0% en el Grupo 2 y 30.0% en el Grupo 3. Las frecuencias de niveles de vitamina B12 normal baja (200-300 $\mu\text{g/ml}$) fueron de 39.6% en el Grupo 1, 38.0% en el Grupo 2 y 34.3% en el Grupo 3. Ninguna de estas frecuencias tuvo diferencias estadísticamente significativas. Al estratificar los niveles de vitamina B12, de acuerdo a la mutación de la MTHFR, el nivel promedio fue menor en el Grupo 1 en comparación con el Grupo 3, en el estado homocigoto mutado (273.2 \pm 112 vs 316.9 \pm 152 $\mu\text{g/ml}$) y homocigoto normal (269.0 \pm 137.6 $\mu\text{g/ml}$ vs 332.5 \pm 236.7 $\mu\text{g/ml}$).

De los 297 embarazos del Grupo 1 tratados con heparina de bajo peso molecular nacieron vivos 79.4%; y en los 14 embarazos tratados con aspirina a 80-100 mg por día, nacieron vivos 57.1%. Hubo 40 complicaciones siendo la prematuridad y la preeclampsia las más frecuentes. Se concluye que ninguna característica clínica pudo distinguir a las pacientes que tendrían pruebas de laboratorio alteradas; el inhibidor lúpico y la resistencia a la proteína C activada son las pruebas con diferencias estadísticas en la evaluación de laboratorio y la hiperhomocisteinemia y la mutación homocigota para la MTHFR estuvieron cerca de la significancia estadística; en un número significativo de pacientes se encontró deficiencia de vitamina B12, lo cual puede ser una causa de pérdidas gestacionales recurrentes, y la respuesta al tratamiento está dentro de lo reportado en la literatura para el manejo de síndrome antifosfolípidos.

Las trombofilias son un grupo de condiciones adquiridas o congénitas que predisponen a fenómenos tromboticos arteriales o venosos[1].

Durante las últimas décadas las complicaciones del embarazo mediadas por alteraciones de la circulación útero-placentaria se han asociado a trombofilias. De todas ellas, las pérdidas gestacionales recurrentes (PGR) son las más frecuentes[2].

Las PGR, se definen como dos o más pérdidas consecutivas, ocurriendo en 5% de los embarazos; o como tres o más pérdidas consecutivas, lo que sucede en 1% de los embarazos[3]. De todas las trombofilias, el síndrome antifosfolípidos es la entidad con mayor asociación a complicaciones obstétricas[3]. En cambio, la evidencia para las trombofilias hereditarias es más controversial, habiendo estudios que las asocian a alteraciones obstétricas, pero otros no demuestran esta relación[4].

En cuanto al tratamiento de las trombofilias y complicaciones obstétricas, la evidencia apoya el uso de aspirina a bajas dosis y heparina a dosis profilácticas, en las pacientes con síndrome antifosfolípidos[5].

Para el caso de las trombofilias hereditarias, las cuales se pudieron evaluar regularmente en nuestro hospital desde el año 2009, la evidencia nuevamente es discutible. Hay estudios que muestran beneficio de la heparina de bajo peso molecular, aunque hay críticas importantes a los mismos[6, 7], mientras que en otros no se ha encontrado beneficio del tratamiento[8] o las frecuencias no alcanzan significancia estadística[9].

Una limitación en la evaluación de las trombofilias y complicaciones obstétricas son las consideraciones éticas para estudios controlados en una población altamente sensible, como son las embarazadas.

A inicios de la década del 2000, se comenzó la evaluación de pacientes con alteraciones obstétricas y sospecha de trombofilias en el Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. En poco tiempo nos percatamos de que este era un grupo numeroso de pacientes y de que las definiciones clínicas y de laboratorio no estaban esclarecidas en la literatura mundial.

Una segunda situación que se nos presentó fue que se nos refería a pacientes con sospecha por trombofilia, por la historia familiar o por su historia obstétrica, pero que no llenaban los criterios clínicos completos. Ante ello teníamos el reto de escoger las pruebas con las mejores características operativas que permitieran diferen-

ciar a las pacientes con probabilidades de beneficio al indicarles tratamiento con aspirina o con heparina de bajo peso molecular.

Desde el año 2009 se iniciaron los estudios por trombofilias genéticas en el Complejo Hospitalario Metropolitano de la CSS. Además, en ese momento se empezaron a evaluar los niveles de vitamina B12 y de ácido fólico a las pacientes, debido a la sospecha de asociación con el estado mutado de la enzima metilen-tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR) y por su asociación causal conocida con la hiperhomocisteinemia.

Por todo esto, consideramos importante recopilar experiencia local, y decidimos hacer el presente estudio buscando los siguientes objetivos:

Determinar las características clínicas y de laboratorio de las pacientes con complicaciones obstétricas y sospecha de trombofilias en la población local. Evaluar el Tratamiento y los Resultados obstétricos de estas pacientes de la consulta externa de Hematología durante el periodo de estudio, de julio de 2004 a septiembre 2012.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población:

Este es un estudio prospectivo realizado entre julio de 2004 y septiembre de 2012, en el que se evaluó a mujeres referidas para estudio por trombofilia; debido a alteraciones de sus embarazos o a antecedentes de enfermedad tromboembólica.

Las pacientes fueron atendidas en consulta de hematología del autor en el CHM-DR.AAM o la consulta privada. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

1. Todas las pacientes que fueron referidas a la consulta externa del autor, por sospecha de trombofilia y complicaciones obstétricas o antecedentes de enfermedad tromboembólica.

Criterios de Exclusión:

1. Se excluyó a aquellas pacientes a quienes no se le realizaron las pruebas o no se les pudo recolectar la información clínica.

Método:

Durante el periodo de estudio se realizó una encuesta a 713 mujeres que incluyó los siguientes datos clínicos:

1. Edad (en años).
2. Antecedentes personales y familiares de eventos tromboembólicos.
3. Antecedentes obstétricos
 - a. Historia Gestacionales.
 - b. Número de pérdidas gestacionales y periodo del embarazo en que ocurrieron.
 - c. Número y tipos de otras complicaciones obstétricas.
4. Uso de heparina o aspirina durante embarazos.
5. Resultados del embarazos y complicaciones durante los mismos.

Los criterios clínicos fueron los siguientes:

- Antecedente de evento trombótico arterial o venoso.
- Una o más pérdidas gestacionales de 10 semanas o más.
- Dos o más pérdidas gestacionales de menos de 10 semanas.

Otras complicaciones obstétricas, sin antecedentes clínicos que la expliquen, (Pre eclampsia, eclampsia, retardo de crecimiento intrauterino, abrupcio placentae y muerte neonatal). Actualmente no hay otros tratamientos para estos casos.

A las pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de laboratorio para evaluar la presencia de alguna trombofilia:

Tratamiento:

Para decidir tratamiento se definía en cada caso si se cumplía o no con el diagnóstico de trombofilia y para ello se estableció que debía reunir uno o más criterios clínicos y una o más pruebas de laboratorio alteradas.

Se decidió utilizar como tratamiento aspirina oral a dosis entre 80mg a 100 mg diarios y heparina de bajo peso molecular subcutánea, a dosis de 2500 UI a 4000 UI diarios. Estos son los tratamientos estándares para trombofilias, de acuerdo a la literatura[5, 6, 9].

Análisis Estadístico:

Para la evaluación de los datos se llenó una base de datos realizada con el programa Epiinfo versión 3.4.3 y se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Se comparó las diferencias con la prueba de chi cuadrado, considerando un valor de p menor de 0,05 como significativo estadísticamente.

Para los niveles de vitamina B12 se evaluó el promedio y la desviación estándar del promedio.

Tabla 1. Clasificación de Grupos de Pacientes por Clínica de Trombofilia y Pruebas Alteradas.

	Variable	Valor anormal
1	Anticardiolipina IgG	Título mayor del doble del control.
2	Anticardiolipina IgM	Título mayor del doble del control
3	Inhibidor lúpico	Título igual o mayor a 1.2
4	Proteína S (PS)	Actividad menor de 60% o menor de 50% durante embarazo
5	Proteína C (PC)	Actividad menor de 72%
6	Resistencia a la proteína C activada	Razón menor de 2.0
7	Antitrombina	Actividad menor de 80 %
8	Homocisteína	Mayor de 15 µmol/dl
9	Factor V Leiden.	Homocigoto normal, heterocigoto u homocigoto mutado
10	Mutación de Factor II G20210A	Homocigoto normal, heterocigoto u homocigoto mutado
11	Mutación de Metilen-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) Ala667Val	Homocigoto normal, heterocigoto u homocigoto mutado
12	Vitamina B12	Menor de 200 p/ml: Bajo 200-300 p/ml: Normal bajo Mayor de 300 p/ml Normal
13	Ácido fólico	Menor de 3ng/ml

RESULTADOS

Se evaluó un total de 713 pacientes que se clasificaron de acuerdo a la presencia de criterios clínicos de trombofilia y de por lo menos una prueba diagnóstica de trombofilia alterada. Los hallazgos fueron los siguientes:

Grupo 1: Quinientas veinticuatro (524) pacientes cumplían los criterios clínicos y de laboratorio.

Grupo 2: Setenta y un (71) pacientes tenían criterios clínicos, pero sus pruebas eran normales.

Grupo 3: Ciento catorce (114) pacientes no llenaban los criterios clínicos, pero presentaban pruebas alteradas

Cuatro (4) pacientes no tenían criterios clínicos, ni de laboratorio. (Ver Tabla #1).

Tabla 1. Clasificación de Grupos de Pacientes por Clínica de Trombofilia y Pruebas Alteradas

Clínica de trombofilia	Resultados de Pruebas por Trombofilia		
	Alteradas	Normales	TOTAL
Sí	524 (Grupo 1)	71 (Grupo 2)	595
No	114 (Grupo 3)	4 (Grupo 4)	118
TOTAL	638	75	713

Al evaluar las características clínicas de las pacientes del Grupo 1 versus pacientes del Grupo 2 se encontró que la edad promedio fue de 32.8 años en el Grupo 1, y de 32.0 años en el Grupo 2. Ninguna característica clínica mostró diferencias estadísticas en sus frecuencias. (Ver Tabla #2). Al comparar la frecuencia de pruebas alteradas en el Grupo 1 versus en el Grupo 3, se observó que las pruebas con diferencia estadísticamente significativa fueron el inhibidor lúpico con 19.1 % en el Grupo 1, versus 0 en el Grupo 3 ($p=4 \times 10^{-7}$); y la resistencia a la proteína C activada con 3.4% en el Grupo 1, versus 0 en el Grupo 3 ($p=0.04$). La elevación de homocisteína con una frecuencia de 2.9% en el Grupo 1, versus 0 en el Grupo 3 ($p=0.07$); y la deficiencia de proteína C con 1.0% en el Grupo 1, versus 5.2% en el Grupo 3 ($p=0.07$) también destacaron, sin tener significancia estadística (Ver Tabla # 3).

Desde el año 2009 hasta el cierre del estudio se realizaron perfiles genéticos a 291 pacientes del Grupo 1 y a 65 pacientes del Grupo 3. Ninguna alteración genética alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el estado homocigoto para la enzima MTHFR, estuvo cerca de obtenerla con una frecuencia de 25.1% en el Grupo 1 versus 15.1 en el Grupo 3 ($p=0.08$). (Ver Tabla # 4)

Además, en este periodo se tomaron niveles de vitamina B12 a 235 pacientes del Grupo 1, a 50 pacientes del Grupo 2 y a 70 pacientes del Grupo 3.

El 25.5 % de las pacientes del Grupo 1, el 20.0 % del Grupo 2 y el 30.0% del Grupo 3 presentaron nivel menor a 200 $\mu\text{g/ml}$. El 39.6% del Grupo 1, el 38.0% del Grupo 2 y el 35.7% del Grupo 3 tenían niveles entre 200-300 $\mu\text{g/ml}$. Sólo 34.9% de las pacientes del Grupo 1, 42% del Grupo 2 y el 34.3% de las pacientes del Grupo 3 tenían niveles mayores a 300 $\mu\text{g/m}$. En ningún caso las diferencias con respecto al Grupo 1 alcanzaron significancia estadística. (Ver Tabla # 5)

Al estratificar el nivel de vitamina B12 de acuerdo al resultado del gen de la MTHFR en el Grupo 1 vs el Grupo 3, encontramos que el nivel promedio de vi-

Tabla 2. Comparación de Características de paciente con diagnóstico de trombofilia (Criterios clínicos presentes y pruebas anormales, (Grupo 1) vs Pacientes con criterios clínicos presentes pero pruebas normales (Grupo 2).

	Pacientes con diagnóstico de trombofilia (Grupo 1)		Pacientes con clínica presente, pero pruebas normales (Grupo 2)		p
	Pruebas Anormales	% de Pacientes	Pruebas Normales	% de Pacientes	
Total pacientes	524		71		
Edad (promedio en años)	32.8		32		
Antecedentes Familiares					
Trombosis o problemas obstétricos	172	32.82	22	30.99	0.76
Antecedentes Personales					
Enfermedad tromboembólica	24	4.58	2	2.82	0.49
Hipertensión	36	6.87	7	9.86	0.36
Diabetes mellitus	9	1.72	1	1.41	0.85
Lupus eritematoso sistémico	5	2.91	0	0	0.41
Historia obstétrica					
Embarazos complicados					
Uno	113	21.56	14	19.72	0.72
Dos	241	45.99	30	42.25	0.55
Tres o más	161	30.73	27	38.03	0.21
Complicaciones					
Perdida gestacional:					
Dos o más antes de 10 semanas	195	37.21	31	43.66	0.29
Entre 10 y 20 semanas	233	44.47	40	56.34	0.06
Después de las 20 semanas	111	21.18	10	14.08	0.16
Muerte Neonatal	28	5.34	1	1.41	0.15
Retardo de crecimiento intrauterino	31	5.92	2	2.82	0.28
Preclampsias	57	10.88	8	11.27	0.92
Eclampsias	3	0.57	0	0	0.52
Abruptio placentae	9	1.72	3	4.23	0.16
enfermedad tromboembólica durante embarazo	4	0.76	2	2.82	0.1

Tabla 3. Comparación del número de pruebas alteradas en el grupo con diagnóstico de trombofilia (Grupo 1) vs pacientes sin criterios clínicos de trombofilia pero con pruebas anormales (Grupo 3).

Prueba alterada	Grupo con diagnóstico de trombofilia		Grupo sin criterios clínicos, pero pruebas anormales (Grupo 3) (114 pacientes)		p
	(Grupo 1)	%	# de eventos	%	
1 Anticardiolipina IgG	(Grupo 1)	14.9	19	16.7	0.63
2 Anticardiolipina IgM	(524 pacientes)	11.2	12	10.5	0.82
3 Inhibidor lúpico	100	19.1	0	0	4x10 ⁻⁷
4 Proteína S	84	16.0	21	18.4	0.5
5 Proteína C	57	1.0	6	5.2	0.07
6 Resistencia a la proteína C activada	18	3.4	0	0	0.04
7 Antitrombina	15	2.9	1	0.9	0.22
8 Hiperhomocisteinemia	15	2.9	0	0	0.07
9 Acido fólico*	0	0	0	0	

* De 235 pruebas en el grupo con diagnóstico de trombofilia y 70 pruebas en el grupo sin criterios clínicos.

Tabla 4. Comparación del número de pruebas genéticas alteradas en el grupo con diagnóstico de trombofilia (Grupo 1) vs pacientes sin criterios clínicos de trombofilia pero con Pruebas anormales (Grupo 3).

Prueba genética alterada	Grupo con criterios de trombofilia (Grupo 1) (291 pacientes)		Grupo sin criterios de trombofilia (Grupo 3) (65 pacientes)		p
	# de eventos	%	# de eventos	%	
1 Factor V Leiden homocigoto mutado	0	0	0	0	
2 Factor V Leiden heterocigoto	4	1.4	1	1.5	0.93
3 Factor II homocigoto mutado G20210A	0	0	0	0	
4 Factor II heterocigoto G20210A/normal	7	2.4	4	6.1	0.12
5 MTHFR homocigota mutada Ala667Val	73	25.1	10	15.1	0.08
6 MTHFR heterocigota Ala667Val/normal	171	58.8	45	68.1	0.15

tamina B12 fue menor en las pacientes del Grupo 1 en comparación con el Grupo 3, para el estado de homocigoto normal (269.0+/-137.6 µg/ml vs 332.5+/-236.7 µg/ml) e igualmente para el estado de homocigoto mutado (273.2+/-112.0 µg/ml vs 316.9+/-152.3 µg/ml). (Ver Tabla # 6)

En cuanto a los resultados de los embarazos en las pacientes del Grupo 1, hubo 297 embarazos tratados con heparina de bajo peso molecular y aspirina y 14 tratados sólo con aspirina a dosis de 80 a 100 mg diarios. Las causas por las que 14 pacientes sólo recibieron aspirina fueron debido a que no aceptaron o no tenían acceso al tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

En las pacientes tratadas con heparina de bajo peso el porcentaje de nacimientos vivos fue de 79.4%, versus 57.1% en las pacientes tratadas solamente con aspirina. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una p= 0.03. Al momento de la evaluación había 41 embarazos en curso en el grupo de heparina y 1 en el grupo de aspirina. (Ver tabla # 7).

Hubo 40 complicaciones en los 297 embarazos tratados con heparina (13.5%) y 3 en los 14 embarazos tratados con bajas dosis de aspirina (21.4%) de las pacientes del Grupo 1. Las complicaciones fueron la prematuridad (11 eventos, vs 0) la pre eclampsia (10 eventos vs 1 evento), el retardo de crecimiento intrauterino (5 eventos vs 1 evento), oligomannios (5 eventos vs 0), la ruptura prematura de ventanas (4 eventos vs 1), el abrutio placentae (3 eventos vs 0) y los eventos tromboembólicos (2 eventos vs 0). (Ver tabla # 8).

DISCUSIÓN

En el Servicio de Hematología del CHM-Dr.AAM el primer reto que afrontamos al iniciar la evaluación de pacientes referidas por trombofilias y alteraciones obstétricas fue consensuar los criterios clínicos a establecer como significativos en estos casos. Para eso utilizamos las definiciones de pérdida gestacional recurrente (3) y de síndrome antifosfolípidos[10, 11] y son las que hemos mantenido hasta ahora. La otra interrogante fue qué

pruebas utilizar para tamizar y qué niveles serían considerados como alterados para las pacientes con complicaciones obstétricas.

Al evaluar la evidencia de este estudio, encontramos que hubo 524 pacientes con datos clínicos y de laboratorio que confirmaron tener una trombofilia (Grupo 1). Sin embargo, 71 pacientes con clínica sugestiva (Grupo 2), no tenían pruebas diagnósticas alteradas. Además, ninguna característica de la clínica tuvo una diferencia en su frecuencia entre ambos grupos que permitiese discriminar, clínicamente, en que paciente esperar pruebas alteradas. Una posible explicación de este hecho es que se trate de casos con otras causas diferentes a trombofilias.

Por otro lado 114 pacientes que no llenaban los criterios clínicos, tenían alteraciones de laboratorio (Grupo 3). Se debe recordar que esta no es una población “control” sino pacientes con datos de la historia familiar o alteraciones de las gestaciones que despertaron sospechas en sus ginecólogos tratantes.

Otra posibilidad es que las pruebas no fuesen lo suficientemente específicas. En ese sentido evaluamos que los laboratorios con mayor capacidad de discriminación son el inhibidor lúpico y la resistencia a la proteína C activada (APCR). Además, la hiperhomocisteinemia estuvo cerca de significancia estadística. En cambio, la deficiencia de proteína C se destacó en el grupo sin criterios clínicos, lo cual indica su poca capacidad de discriminación en estos casos. La literatura establece que

las pruebas más importantes son las de síndrome antifosfolípido, lo cual concuerda con el hallazgo del inhibidor lúpico en nuestra población, pero no con los niveles de anticardiolipinas. Una limitante para la evaluación de los niveles de anticardiolipinas fue el no tener la distribución normal de nuestra población, lo cual es necesario para determinar los criterios de acuerdo a consensos internacionales [10, 11]; por ello tuvimos que decidir como significativo, por acuerdo entre los médicos del Servicio de Hematología, un título doblado con respecto al control normal de esta prueba. Se podría mejorar la especificidad de la prueba realizando una curva de distribución en nuestra población. El hallazgo de la proteína S puede explicarse por sesgo en las pacientes embarazadas cuando ocurre un descenso fisiológico de esta proteína[12].

En cuanto a los estudios genéticos, se pudo recolectar muy pocos casos para el factor II y para el FV-Leiden; pero es interesante lo encontrado para la MTHFR homocigota mutada la cual estuvo cerca de significancia estadística. Ello contrasta con la literatura que desaconseja solicitar esta prueba[2, 13].

Los niveles de vitamina B12 y de ácido fólico, se empezaron a evaluar en el año 2009 debido a la sospecha de asociación con el estado mutado de la enzima MTHFR y por su asociación causal conocida con la hiperhomocisteinemia[14]. Rápidamente nos percatamos que las pacientes no tenían deficiencias de ácido fólico, muy probablemente debido a que se les suplementa folato antes y durante el embarazo. Sin embargo, lo encontrado con la vitamina B12 fue muy diferente, pues en aproxi-

Tabla 5. Comparación del nivel de vitamina B12 en el grupo con diagnóstico de trombofilia (Grupo 1) vs pacientes con criterios clínicos pero pruebas por trombofilia normales (Grupo 2) vs pacientes sin criterios clínicos de trombofilia pero con pruebas anormales (Grupo 3).

Nivel de B12 (pg/ml)	Grupo 1		Grupo 2		p	Grupo 3		p
	# de eventos	%	# de eventos	%		# de eventos	%	
Menor de 200	60	25.5	10	20	0.41	21	30	0.46
200-300	93	39.6	19	38,0	0.83	25	35.7	0.56
Mayor de 300	82	34.9	21	42	0.34	24	34.3	0.93
Total	235	100	50	100		70	100	

Tabla 6. Comparación del nivel de vitamina B12 de acuerdo al resultado del gen de la MTHFR en el grupo con diagnóstico de trombofilia (Grupo 1) vs pacientes sin criterios clínicos de trombofilia pero con pruebas anormales (Grupo 3).

Resultado de la MTHFR	Grupo con criterios clínicos de trombofilia (Grupo1)			Grupo sin criterios clínicos de trombofilia (Grupo 3)		
	# de eventos	Nivel promedio de B12 (pg/ml)	Desviación Estándar	# de eventos	Nivel promedio de B12 (pg/ml)	Desviación Estándar
Homocigoto normal	26	269	137.6	6	332.5	236.7
Heterocigoto 667/N	137	280.7	113.9	40	272.4	121.4
Homocigoto mutado	53	273.2	112	8	316.9.	152.3
Total	216			54		

MTHFR: Metilen-tetrahidro-folato-reductasa.

Tabla 7. Comparación del resultado de los embarazos en las pacientes con diagnóstico de Trombofilia tratada con heparina de bajo peso vs las tratadas solamente con aspirina a bajas dosis (80 a 100 mg diarios).

Resultado de embarazo	Heparina de bajo peso		Aspirina solamente		p
	N° de embarazos	%	N° de embarazos	%	
Vivos	236	79.4	8	57.1	0.03
Pérdida gestacional	57	19.9	6	42.9	
Total	297	100	14	100	

Nota: Hay 41 embarazos en curso en el grupo de heparina y 1 en el grupo de aspirina

madamente un tercio de los casos había déficit y en otro tercio niveles normales bajos. Este hecho se presentó en todos los grupos evaluados. Intentamos asociar la deficiencia de cianocobalamina con el estado de MTHFR y los hallazgos sugieren un nivel menor de vitamina B12 en las pacientes del Grupo 1 y estado homocigoto mutado y en el homocigoto normal del grupo 1. No obstante, son pocos casos a comparar y con desviaciones estándar grandes, lo cual no permite establecer claramente diferencias. Esto trae la duda si hay esta deficiencia es causada por la mutación de la MTHFR o si es un factor independiente, ya que algunos estudios han intentado buscar esta asociación en pacientes embarazadas[15].

La deficiencia de cianocobalamina es importante para el pronóstico de los embarazos pues se ha asociado a defectos del tubo neural[16], a retardo de crecimiento intrauterino[17, 18] y a pérdidas gestacionales recurrentes[19].

En el aspecto de tratamiento se encontró una respuesta similar a la reportada en la literatura con heparina de bajo peso y con aspirina a bajas dosis, para el síndrome antifosfolípidos[5]; aunque hubo complicaciones como prematuridad, pre eclampsia y otras, probablemente secundarias a las trombofilias de este grupo.

CONCLUSIÓN

- a.i.1. Ninguna característica clínica entre los Grupos 1 y 2 tuvo diferencias estadísticas que permitiesen discriminar en que pacientes esperar pruebas alteradas.
- a.i.2. Las únicas pruebas con diferencias estadísticas significativas entre el Grupo 1 y el Grupo 3 fueron el inhibidor lúpico ($p=4 \times 10^{-7}$) y la resistencia a la proteína C activada ($p=0.04$).
- a.i.3. En todos los grupos de estudio se encontró un número significativo de pacientes (Grupo 1: 25.5%, Grupo 2: 20% y Grupo 3: 30.0%) con deficiencia de vitamina B12. Esto podría ser una causa de pérdidas gestacionales recurrentes.

Tabla 8. Complicaciones de los embarazos en las pacientes con diagnóstico de trombofilia (Grupo 1) tratadas con heparina de bajo peso vs las tratadas solamente con aspirina a bajas dosis (80 a 100 mg diarios).

Complicaciones durante los embarazos	Heparina de bajo peso	Aspirina solamente
	# de eventos	# de eventos
Prematuridad	11	0
Pre eclampsia	10	1
Retardo de crecimiento intrauterino	5	1
Oligoamnios	5	0
Ruptura prematura de ventanas	4	1
Abruptio placentae	3	0
Evento tromboembólico	2	0
Total	40	3
% del total de embarazos	13.40%	21.40%

- a.i.4. La respuesta al tratamiento es similar a lo reportado en la literatura para el manejo de síndrome antifosfolípidos.

RECOMENDACIONES

En el panel de evaluación de pacientes con complicaciones obstétricas del embarazo debe incluirse los niveles de vitamina B12.

Agradecimientos:

Dr. César Cuero y Dr. Rubén Villalaz por su apoyo para la realización de este estudio.

Dr. Luis Sotillo Bent. Por la información de las pruebas moleculares.

Prof. Elisa Mendoza de la Unidad de Investigación Estadística de la Universidad de Panamá por la realización de los análisis estadísticos.

Abstract

Complications of pregnancy due to alteration of the uterus-placental circulation have been associated with thrombophilias in recent years. However, with the exception of the antiphospholipid syndrome, the evidence is not definitive in demonstrating this association and the usefulness of treatment. Therefore we performed this study to assess the local reality, with the objective of determining the clinical features and laboratory of patients with obstetric complications and suspicion of thrombophilias and to evaluate the outcome of treatment.

We collected the clinical data and laboratory tests of 713 patients from July 2004 to September 2012. Of these, 524 patients had clinical and laboratory criteria of thrombophilias (Group 1), 71 patients had clinical characteristics, but normal tests (Group 2) and 114 patients not completed clinical characteristics, but had at least one altered test (Group 3). Four (4) patients had not the clinical/laboratory yardstick. No clinical feature individually, had a statistically significant frequency, when comparing Group 1 versus Group 2. When Group 1 versus Group 3 were compared, laboratory tests with its statistically significant frequency differences were lupic inhibitor ($p = 4 \times 10^{-7}$) and resistance to activated protein C ($p = 0.04$). Other variables evaluated were anticardiolipin antibodies title, protein C, protein S, antithrombin and homocystein levels, mutation for Factor V Leiden, Factor II (G20210A), and mutation for metilen-tetra-hydro-folate-reductase (MTHFR Ala667Val).

In Group 1, two hundred ninety seven (297) pregnancies were treated with low molecular weight heparin, and 79.4% were born alive; 14 pregnancies were treated with 80-100 mg of aspirin per day, and 57.1% were born alive. There were 40 complications, being the most frequent prematurity and preeclampsia.

It is concluded that no clinical feature could distinguish patients who would have altered laboratory tests; the lupic inhibitor and resistance to activated protein C are the tests with statistical differences in the evaluation of laboratory, and the response to treatment is similar to the reported in the literature for the management of antiphospholipid syndrome.

REFERENCIAS

- [1] Kutteh WH, et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006; 24:54-66.
- [2] Bates S, et al, 9TH ed: ACCP Guidelines. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *CHEST.* 2012;141(2 suppl):691S-736S.
- [3] Rai R, Regan. L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006; 368:601-11.
- [4] Rodger MA, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS Med.* 2010; 7 (6):e1000292.
- [5] Mak A, et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010; 49:281-288.
- [6] Gris JC, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder *Blood.* 2004; 103: 3695-3699.
- [7] Rodger M. Important publication missing key information (letter) *Blood.* 2004; 104: 3413, author reply 3413-3414.
- [8] Laskin CA, et al. Low molecular heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol.* 2009;36: 279-87.
- [9] Mantha S, et al. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:263-8.
- [10] Wilson W, et al. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome. Report of an International Workshop. *Arthr & Rheum.* 1999. 42:1309-1311.
- [11] Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J of Thromb and Haemost.* 2006. 4:295-306.
- [12] Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114:409-14.

-
- [13] Howard JA, et al. Trombofilia y pérdida gestacional recurrente. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2006. 33:429-442.
- [14] Stabler SP, et al. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest.* 1988; 81:466
- [15] La Merrill M, et al. The association between first trimester micronutrient intake, MTHFR genotypes, and global DNA methylation in pregnant women *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,* 2012; 25:133–137
- [16] Wang L, et al. Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1359–67
- [17] Muthayya S, et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterine growth retardation in urban South Indians. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60:791-801.
- [18] Gadhok AK Serum homocysteine level and its association with folic acid and vitamin B12 in the third trimester of pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clin Lab.* 2011; 57:933-8.
- [19] Reznikoff-Etiévant MF. Low Vitamin B (12) level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2002;104:156-9.