



# medicina general y de familia

edición digital

[www.elsevier.es/mgyf](http://www.elsevier.es/mgyf)



## Clínica cotidiana

# Pérdida gestacional recurrente y trombofilia



Ana Belén Cid Sánchez<sup>a,\*</sup> y Adela Sáez Zafra<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medicina Familiar, Centro de Salud Pinos Puente, Granada, España

<sup>b</sup> Cirugía General, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2015

Aceptado el 13 de mayo de 2015

On-line el 15 de junio de 2015

#### Palabras clave:

Aborto de repetición

Trombofilia

Embarazo

#### Keywords:

Repeated miscarriage

Thrombophilia

Pregnancy

### R E S U M E N

Una de las causas de la pérdida gestacional recurrente es la trombofilia, que describe una serie de condiciones en las que existe tendencia incrementada a la formación de trombos.

El embarazo en sí mismo constituye un estado de hipercoagulabilidad. Las embarazadas portadoras de una trombofilia están más predispuestas a desarrollar trombosis.

Las trombofilias pueden ser hereditarias y adquiridas. Las hereditarias han ido en aumento en los últimos años: las mutaciones del factor V Leiden, la protrombina y el gen que codifica la enzima metilentetrahidrofolato-reductasa, las deficiencias de los anticoagulantes naturales antitrombina III, la proteína C y la proteína S, las disfibrinogenemias y la homocistinuria. Entre las trombofilias adquiridas se encuentran el síndrome antifosfolípido, la resistencia a la proteína C activada sin alteraciones en el gen del factor V y la hiperhomocisteinemia leve o moderada.

© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Recurrent pregnancy loss and thrombophilia

### A B S T R A C T

Thrombophilia, which describes a series of conditions in which there is an increased tendency to form clots, is one of the causes of recurrent pregnancy loss.

Pregnancy in itself constitutes a hypercoagulability state. Pregnant women that are thrombophilia carriers are more susceptible to develop thrombosis.

Thrombophilia may be hereditary or acquired. The hereditary thrombophilias have been increasing in the last few years, and include mutations of factor V Leiden, prothrombin, and the gene that codes the enzyme methylene tetrahydrofolate reductase, as well as the natural anticoagulant deficiencies (antithrombin III, protein C, and protein S), the dysfibrinogenemias, and homocystinuria. Among the acquired thrombophilias are found,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belencidsanchez@hotmail.com](mailto:belencidsanchez@hotmail.com) (A.B. Cid Sánchez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mgyf.2015.05.004>

1889-5433/© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

anti-phospholipid syndrome, activated protein C resistance with no alterations in the Factor V gene, and mild or moderate hyperhomocysteinuria.

© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Se trata de una mujer de 26 años de edad, fumadora activa y sin otros factores de riesgo cardiovascular; no toma anticonceptivos orales. Ha tenido varios episodios de abortos espontáneos precoces entre las 8 y las 11 semanas de gestación.

Las pruebas efectuadas recientemente (hemograma, bioquímica completa, hormonas tiroideas y ANA) han dado resultados normales.

Fue remitida al servicio de hematología, que realizó un estudio completo de coagulación y llegó al diagnóstico de heterocigota para la mutación del gen que codifica la enzima metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR).

Desde el diagnóstico ha seguido tratamiento con ácido acetilsalicílico 100 mg y ácido fólico 5 mg diarios.

Durante todo su embarazo, conseguido mediante inseminación *in vitro*, ha sido tratada con heparina de bajo peso molecular.

## Comentario

La MTHFR es una enzima clave en el metabolismo del folato; cataliza el paso de metilentetrahidrofolato a metiltetrahidrofolato (MTHF), que degrada la homocisteína. En el metabolismo de la homocisteína intervienen el ácido fólico, la vitamina B<sub>12</sub> y la enzima MTHFR<sup>1</sup>.

La mutación más común de la MTHFR es una sustitución de la citosina por la timina en el nucleótido 677 (mutación C677T), que origina una sustitución de valina por alanina en la enzima. Esta mutación (677C→T) produce una disminución de la actividad de la enzima; cuando existe un déficit de folato se asocia a un aumento de los valores de homocisteína y a una mayor incidencia de episodios trombóticos<sup>2</sup>.

El polimorfismo de la MTHFR se manifiesta por variantes con genotipo homocigoto (677TT) o heterocigoto (C677T). Estas variantes 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<sup>3</sup> los heterocigotos es mucho menor que en los homocigotos.

Es la causa más frecuente de hiperhomocisteinemia, factor de riesgo para enfermedad coronaria y predisponente a sucesos trombóticos<sup>4</sup>.

Este trastorno ha sido relacionado 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.

La incidencia de trombofilia sobrepasa el 50%. El síndrome antifosfolipídico es el tipo más frecuente.

Es importante detectar trombofilias en mujeres con alto riesgo y así hacer profilaxis de la trombosis durante el embarazo con heparina de bajo peso molecular.

En nuestra práctica clínica sospecharemos e indicaremos pruebas para descartar trombofilias en los siguientes casos:

- Trombosis a edades tempranas (menos de 40 años)
- Suceso tromboembólico idiopático
- Suceso tromboembólico recurrente
- Trombosis en un lugar poco habitual (porta, mesentérica...)
- Historia familiar de trombosis de repetición o de problemas de trombofilia
- Lesiones en la piel, inducidas por un anticoagulante oral
- Recurrencia de trombosis en un paciente correctamente anticoagulado
- Abortos de repetición
- Trombosis tras la toma de anticonceptivos orales

## BIBLIOGRAFÍA

1. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132:171-96.
2. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151:862-77.
3. Engbersen AM, Franken DG, Boers GJ, Stevens EM, Trijbels FJ, Blom HJ. Thermolabile 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet.* 1995;56:142-50.
4. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2023.