



Original

Trombofilia hereditaria y pérdidas de embarazo. Estudio de una cohorte de Argentina

Silvia Perés Wingeyer^{a,*}, Federico Aranda^a, Sebastián Udry^b, José Latino^b y Gabriela de Larrañaga^a

^a Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital de Infecciosas "Dr. Francisco Javier Muñiz", Buenos Aires, Argentina

^b Sección de Enfermedades Autoinmunes, Trombofilia y Embarazo, Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2017

Aceptado el 28 de diciembre de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Trombofilia hereditaria
Pérdidas recurrentes de embarazo
Retraso del crecimiento fetal
Factor V de Leiden
Fibrinógeno gamma
Factor XI

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: La trombofilia aumentaría el riesgo de complicaciones obstétricas al afectar la función vascular normal a nivel placentario. Nuestro objetivo fue estudiar las distribuciones genotípicas de cinco variantes genéticas asociadas a trombosis: factor V Leiden, protrombina G20210A, -675 4G/5G PAI-1, 10034C/T fibrinógeno gamma y 7872C/T factor XI y las frecuencias de los déficits de proteína C/S/antitrombina en pacientes argentinas con pérdida recurrente de embarazo (PRE) y, así, analizar su asociación con PRE, el tiempo gestacional de las pérdidas y el riesgo a sufrir otras complicaciones obstétricas de origen vascular.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, incluyendo 247 pacientes con PRE (casos), 107 mujeres fértiles (controles) y 224 individuos de población general (grupo de referencia). Los casos fueron estratificados de acuerdo con el tiempo gestacional de las pérdidas (PRE temprana, n = 89; pérdidas tardías, n = 158; pérdidas fetales, n = 107) y según el tipo de complicación obstétrica.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en la distribuciones genotípicas de las variantes analizadas entre el grupo PRE comparados con controles/grupo referencia, respectivamente. Tampoco según tiempo gestacional de la pérdida o las complicaciones obstétricas, excepto para la portación factor V Leiden en pacientes con retraso del crecimiento fetal vs. controles (el 11,8%, 4/34 vs. el 1,9%, 2/107 $p = 0,04$) (OR = 7,11 [1,24-40,93], $p = 0,03$).

Conclusiones: El factor V Leiden cumpliría un rol importante en ciertas patologías obstétricas como retraso del crecimiento fetal, donde la impronta trombótica parecería tener un papel importante. Las variantes genéticas 10034C/T fibrinógeno gamma y 7872C/T factor XI, con impacto reconocido en enfermedad tromboembólica, no estarían asociadas a PRE.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort

A B S T R A C T

Keywords:

Inherited thrombophilia
Recurrent pregnancy loss
Foetal growth retardation
Factor V Leiden
Fibrinogen gamma
Factor XI

Background and objectives: Thrombophilia might increase the risk of suffering from obstetric complications by adversely affecting the normal placental vascular function. Our aim was to study the distributions of five thrombosis-associated genetic variants: factor V Leiden, prothrombin G20210A, -675 4G/5G PAI-1, 10034C/T gamma fibrinogen and 7872C/T factor XI and the frequencies of the deficiencies of protein C, S and antithrombin in Argentinian patients with recurrent pregnancy loss (RPL) and, therefore, to analyse their association with the risk and timing of RPL and the risk of suffering other vascular obstetric pathologies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sdaperes@yahoo.com.ar (S. Perés Wingeyer).

Patients and methods: We performed a case-control study that included 247 patients with idiopathic RPL (cases), 107 fertile controls and 224 subjects from general population (reference group). Cases were stratified according to the gestational time of the losses (early RPL, n = 89; late losses, n = 158; foetal losses, n = 107) and according to the type of vascular obstetric pathologies.

Results: No differences were found in the distribution of the genetic variants among RPL group vs. control/reference group ($p > .05$). Similarly, no differences were observed in their distributions when analysing RPL patients stratified according to gestational times or vascular obstetric pathologies ($p > .05$), except for the factor V Leiden carriage in patients with foetal growth retardation vs. controls (11.8%, 4/34 vs. 1.9%, 2/107; $p = .04$) (OR = 7.11 [1.24-40.93], $p = .03$).

Conclusions: Factor V Leiden might have a significant impact on certain obstetric pathologies such as foetal growth retardation. The genetic variants, 10034C/T gamma fibrinogen and 7872C/T factor XI, associated with thromboembolic disease, would not have an impact on PRE.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Entre las mujeres en edad reproductiva, el 1-3% de ellas sufre una patología obstétrica denominada pérdida recurrente de embarazo (PRE). La PRE es definida como la pérdida consecutiva de 2 o más embarazos reconocidos clínicamente¹. Entre estas pérdidas, aproximadamente solo la mitad poseen etiología conocida mientras que a las restantes se las considera de origen idiopático. Dentro de las causas cuya asociación con las PRE está claramente establecida, se destacan principalmente malformaciones uterinas, defectos cromosómicos, infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedades hematológicas y endocrinopatías como enfermedad tiroidea y diabetes².

El sistema hemostático interviene de forma relevante en el proceso reproductor. Durante la gestación normal se produce un estado de hipercoagulabilidad fisiológica, habiendo un aumento en los niveles de los factores de coagulación y una disminución en los de los inhibidores de la cascada de coagulación, entre otros cambios. El buen desarrollo del embarazo depende, entre otros factores, del balance de todos los mecanismos implicados en la hemostasia a fin de asegurar una adecuada circulación placentaria³. En consecuencia, se ha postulado que la trombofilia, definida como una anomalía hereditaria o adquirida de la hemostasia que resulta en un incremento del riesgo de trombosis, aumentaría el riesgo de complicaciones obstétricas al afectar la función vascular normal a nivel placentario. Además, la trombofilia podría también tener efectos sobre el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto^{4,5}.

La alteración de la circulación feto-materna produciría insuficiencia placentaria, la cual está asociada a pérdida de embarazo (aborto espontáneo no provocado o muerte fetal) o a complicaciones obstétricas de origen vascular como preeclampsia (PE), retraso del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta normoinserada (DPNI), entre otros⁶.

El síndrome antifosfolípido, considerado una trombofilia adquirida, es la causa conocida más frecuente de PRE y de complicaciones obstétricas de origen vascular⁷. Por otro lado, también ha sido propuesto que la trombofilia hereditaria es otra posible causa de estas patologías, sin embargo hay mucha controversia en la literatura acerca de su rol causal en PRE. Se han realizado numerosos estudios tratando de determinar si habría una asociación entre la presencia de trombofilia hereditaria, tanto materna como paterna, con un mayor riesgo de sufrir pérdidas de embarazo y otras complicaciones obstétricas, pero los resultados obtenidos han sido contradictorios⁸⁻¹². No obstante, algunos mostraron que ciertos factores de riesgo estarían más fuertemente asociados con pérdidas de embarazo a determinados tiempos gestacionales, fundamentalmente según las pérdidas ocurran antes o después de la décima semana de gestación. Esto podría explicar, al menos en parte, las discrepancias entre los estudios mencionados¹³.

La trombofilia hereditaria es causada principalmente mediante dos mecanismos diferentes: la pérdida de función de los anti-coagulantes naturales o la ganancia de función de factores procoagulantes. Las deficiencias o las disfunciones de antitrombina (AT), proteína C (PC) o proteína S (PS) son las alteraciones más comunes entre las que siguen el primer mecanismo mientras que las variantes genéticas factor V Leiden (FVL) y protrombina G20210A (II20210A) se destacan entre las del segundo. Un tercer mecanismo postulado corresponde a la inhibición del sistema fibrinolítico, tal como sería el caso del polimorfismo -675 4G/5G del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (-675 4G/5G PAI-1), aunque su rol como una trombofilia clásica aislada está muy discutido¹⁴. Por otro lado, existen otras 2 variantes genéticas, relacionadas con el sistema de coagulación, que han sido asociadas a trombosis venosa profunda pero cuyo impacto en las pérdidas de embarazos aún no ha sido estudiado, como lo son las variantes 10034C/T del fibrinógeno gamma (FGG10034T) y 7872 C/T del gen del factor XI (FXI7872C)^{15,16}.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado previamente, nuestro objetivo fue estudiar las frecuencias de las deficiencias y/o disfunciones de PC, AT y PS y las distribuciones genotípicas de variantes genéticas asociadas a trombosis (FVL, II20210A, -675 4G/5G PAI-1, FGG10034T y FXI7872C) en un grupo de mujeres argentinas con PRE, sin causa aparente y compararlas, con las correspondientes a un grupo control estrictamente seleccionado de mujeres posfértiles y con las de un segundo grupo de referencia de población general argentina, respectivamente. Asimismo, también buscamos analizar la posible asociación entre ser portador de estas variantes genéticas con el tiempo gestacional de las pérdidas y con el aumento en el riesgo a sufrir otras complicaciones obstétricas como retraso del crecimiento fetal, DPNI y PE.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de casos y controles. El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación y de Docencia de los hospitales participantes y realizado de acuerdo con las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975 y las normativas nacionales vigentes. En todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado de cada participante antes de la inclusión en el estudio.

Se incluyó un total de 578 sujetos: 247 mujeres con antecedentes de pérdida de embarazo (pacientes-casos), 107 mujeres de un grupo control estrictamente seleccionado (grupo control) y 224 sujetos de población general (grupo de referencia).

Las 247 pacientes concurren al consultorio de embarazo de alto riesgo del Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand" y fueron seleccionadas de una cohorte más extensa de 1185 pacientes atendidas en ese consultorio, entre junio de 2010 y marzo de 2016.

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes con causas conocidas para las pérdidas: alteraciones anatómicas, endocrinológicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, hiperprolactinemia), alteraciones cromosómicas identificadas en los cariotipos parenterales, otras patologías clínicas como enfermedad hepática, renal, cardiovascular y neurológicas, datos incompletos o aquellas que se negaron a dar su consentimiento informado. Los embarazos fueron confirmados por estudios ecográficos, verificando latido fetal positivo. Considerando que la décima semana de gestación marcaría el final del período embrionario y el comienzo del período fetal, las pacientes fueron estratificadas de acuerdo con el tiempo gestacional de las pérdidas: a) PRE temprana, definida como la pérdida consecutiva e inexplicable de al menos 2 embarazos de menos de 10 semanas reconocidos clínicamente y b) pérdidas tardías, definidas como la pérdida de al menos un embarazo de 10 o más semanas¹⁷. También se analizó un subgrupo de pacientes que sufrieron pérdidas fetales, definiéndose como feto muerto a las pérdidas de 20 o más semanas, en caso de conocerse la edad gestacional o, en caso contrario, de fetos con un peso mayor a 350 gramos, que corresponde al percentilo 50 del peso a las 20 semanas de gestación¹. Por otro lado, las pacientes también fueron clasificadas según hubieran manifestado las siguientes complicaciones obstétricas de origen vascular: PE, DPNI y/o retraso del crecimiento fetal. Se definió PE como la presencia de hipertensión arterial (presión sistólica > 140 mmHg o presión diastólica \geq 90 mmHg) y proteinuria de 24 h \geq 0,3 g¹⁸. Se consideró DPNI a la hemorragia asociada a la separación parcial o total de la placenta de su sitio normal de inserción correspondiente al fondo uterino, a partir de la semana 20 de gestación hasta antes del nacimiento del feto¹. Retraso del crecimiento fetal fue definido como la presencia de un feto de más de 20 semanas de gestación con un crecimiento por debajo del percentilo 3, o por debajo del percentilo 10 y alteraciones del doppler (diagnóstico ecográfico)¹⁹.

El síndrome antifosfolípido obstétrico se diagnosticó según los criterios internacionales de clasificación establecidos en el Consenso de Sidney 2006²⁰.

Se estudió, además, un grupo control estrictamente seleccionado de 107 mujeres con antecedentes de al menos 2 embarazos normales, actualmente en menopausia o en posmenopausia, con niños nacidos sanos y de peso normal y sin historia alguna de complicaciones obstétricas; y un grupo de referencia de población general de 224 sujetos, sin selección para estimar las frecuencias genotípicas de las variantes genéticas.

Todos los sujetos involucrados en este estudio, ya fuesen pacientes o de los grupos control y de referencia, eran argentinos descendientes de argentinos, de orígenes étnicos, geográficos y sociales similares y eran representativos de la población urbana de Buenos Aires, Argentina. Esta población es el resultado de procesos de mezcla genética que involucraron principalmente europeos, en su mayoría españoles e italianos, y nativos americanos²¹.

A todas las pacientes se les extrajo una muestra de sangre por punción venosa después de 8 h de ayuno en tubos de plástico con: a) citrato de sodio al 3,2% (relación 9:1) y b) EDTA. De las muestras con citrato de sodio se obtuvo plasma por centrifugación a 3500 g durante 15 min, del que se guardaron alícuotas a -40 °C hasta su análisis; las alícuotas utilizadas se descongelaron solo una vez en un baño de agua a 37 °C antes de su uso. La sangre recogida en tubos con EDTA fue almacenada a -40 °C para utilizar posteriormente en las técnicas por biología molecular.

Utilizando un coagulómetro Destiny Max (Tcoag, Irlanda) se cuantificaron, por método cromogénico: PC (Stachrom PC, Stago, Francia) y AT (AT Xa - Chromogenix, Mölndal, Suecia); y, por método inmunoturbidimétrico, la forma funcionalmente activa de la PS: PS libre (Liatest PSL, Stago, Francia). En aquellos casos en los que los pacientes presentaron niveles de PC menor al 70%, de AT menor a el 80% y/o de PS libre menor a el 60%, se definió como déficit del

Tabla 1
Características clínicas de las pacientes con pérdida de embarazo

Características clínicas (n = 247)	
Edad (años)	32 (26 - 37)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,9 (21,8 - 27,2)
Número de pérdidas	3 (2-4)
Pérdidas tempranas (n)	89
Pérdidas tardías (n)	158
Feto muerto	107
Complicaciones vasculares (n)	
Retraso crecimiento fetal	34
Desprendimiento de placenta normoinserada	16
Preeclampsia	17

Los resultados están expresados en medianas y rangos intercuartiles o en porcentajes según corresponda.

correspondiente anticoagulante natural. Dado que los niveles de PS libre varían en el embarazo, en las pacientes que estuvieran embarazadas se consideraron como punto de corte los valores sugeridos por Szecsi et al.²² ajustados a la semana de gestación. Los niveles de PC y AT no presentan modificaciones en el transcurso del embarazo. Los déficits de PC, AT y PS libre fueron confirmados con una segunda muestra independiente.

La extracción de ADN humano se realizó mediante un método semiautomatizado (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania). La genotipificación de las variantes FVL y II20210A se realizó mediante la técnica de PCR en tiempo real utilizando los kits de diagnóstico factor V Leiden Kit y factor II (Prothrombin) G20210A Kit (LightCycler 2.0 - Roche Diagnostics), mientras que las genotipificaciones de las variantes FGG10034T, FXI7872T y -675 4G/5G PAI-1 se realizaron mediante técnicas de PCR-RFLP diseñadas y puestas a punto en nuestro laboratorio.

Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 21, EE. UU.). Las distribuciones genotípicas de cada una de las variantes en los grupos de casos, controles y de población general argentina se describieron como porcentajes. Para evaluar la asociación de las variantes genéticas y las diferentes variables clínicas estudiadas se construyó una tabla de contingencia para poder contrastar la hipótesis de asociación mediante un test de χ^2 . Los *odds ratios* y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% fueron estimados por regresión logística binaria. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

En la **tabla 1** se detallan las características clínicas del grupo de pacientes con pérdida de embarazo estudiadas. Puede observarse que 51 pacientes (20,1%) tenían síndrome antifosfolípido.

Al estudiar las trombofilias hereditarias, en el grupo de mujeres con PRE se encontró déficit de PC en el 0,4% (1/247), déficit de AT en el 0,8% (2/247) y déficit de PS libre en el 0,4% (1/247).

En la **tabla 2**, se detallan las distribuciones genotípicas de todas las variantes genéticas estudiadas en el grupo de pacientes con PRE, comparadas con las frecuencias obtenidas en el grupo control y en el grupo de referencia de población general, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en las distribuciones genotípicas de ninguna de las variantes analizadas entre dichos grupos. El genotipo heterocigota A/G de II20210A fue más frecuente en las pacientes con PRE que en el grupo control (el 5,3 vs. el 0,9%), sin embargo esta diferencia no alcanzó a ser significativa ($p = 0,10$). De igual manera, tampoco se observaron diferencias significativas

Tabla 2
Distribución genotípica de las variantes genéticas en pérdida recurrente de embarazo con relación al grupo control y al grupo de referencia de población general respectivamente

Variables estudiadas (% , n)	Pacientes (n = 247)	Grupo control (n = 107)	p	Pacientes (n = 247)	Grupo de referencia (n = 224)	p
<i>FVL</i>	96,8 (239) 3,2 (8)	98,1 (105) 1,9 (2)	0,72	96,8 (239) 3,2 (8)	96,9 (217) 3,1 (7)	0,94
<i>II20210A</i>						
G/G	94,7 (234)	99,1 (106)	0,10	94,7 (234)	97,8 (219)	0,14
A/G	5,3 (13)	0,9 (1)		5,3 (13)	2,2 (5)	
<i>-675 4G/5G PAI-1</i>						
5G/5G	41,4 (99)	31,8 (34)	0,25	41,4 (99)	30,8 (69)	0,36
4G/5G	45,6 (109)	52,3 (57)		45,6 (109)	46,3 (104)	
4G/4G	15,6 (39)	14,9 (16)		15,6 (39)	22,9 (51)	
<i>10034C/T FGG</i>						
C/C	66,2 (163)	65,4 (70)	0,99	66,2 (163)	68,2 (153)	0,83
C/T	31,4 (78)	32,7 (35)		31,4 (78)	30,0 (67)	
T/T	2,4 (6)	1,9 (2)		2,4 (6)	1,8 (4)	
<i>7872C/T FXI</i>						
C/C	29,7 (73)	32,7 (35)	0,66	29,7 (73)	31,7 (71)	0,77
C/T	47,7 (118)	43,0 (46)		47,7 (118)	48,2 (108)	
T/T	22,6 (56)	24,3 (26)		22,6 (56)	20,1 (45)	

en las distribuciones de las variantes al considerar los distintos modelos de dominancia alélica. Las frecuencias genotípicas observadas en el grupo de referencia para todas las variantes genéticas estudiadas se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

Posteriormente, se analizó la posible asociación entre tener alguna de estas variantes genéticas con el tiempo gestacional de la pérdida. Al comparar individualmente los grupos de pacientes con PRE tempranas ($n = 89$), pérdidas tardías ($n = 158$) o feto muerto ($n = 107$) frente al grupo control, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en las distribuciones genotípicas de dichas variantes genéticas, aun considerando los diferentes modelos de dominancia alélica. Finalmente, al considerar subgrupos clínicos según las complicaciones obstétricas sufridas: retraso del crecimiento fetal ($n = 34$), DPNI ($n = 16$) o PE ($n = 17$) y compararlos con el grupo control, tampoco se observaron diferencias significativas de dichas distribuciones genéticas excepto para las pacientes portadoras del genotipo heterocigota de FVL con antecedentes de retraso del crecimiento fetal. El 11,8% (4/34) de las pacientes con esta complicación resultaron ser portadoras heterocigotas de la variante FVL, mientras que solo el 1,9% (2/107) de las mujeres del grupo control resultaron serlo ($p = 0,04$). De los 4 pacientes con retraso del crecimiento fetal que eran portadores de FVL solo uno presentaba otra trombofilia (AL) mientras que entre los otros 30 pacientes con retraso del crecimiento fetal no FVL, había una portadora heterocigota II20210A y 7 portadoras de trombofilia adquirida. Se realizó un análisis de regresión logística binaria incluyendo como variables independientes presencia de FVL y II20210A (genotipo heterocigota) y se encontró que tener el alelo FVL resultó ser predictivo de retraso del crecimiento fetal (OR: 7,11 [1,24-40,93], $p = 0,03$).

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio indican que no habría asociación entre ser portadora de alguna de las variantes genéticas FVL, II20210A, -675 4G/5G PAI-1, FGG10034T y FXI7872C con el aumento en el riesgo de sufrir PRE, ya sea en forma general o de manera estratificada según el tiempo gestacional de las pérdidas. Tal como fue mencionado, el rol de la trombofilia hereditaria en pérdidas de embarazo continúa siendo controvertido a nivel mundial y su causalidad no está clara. En los primeros estudios, principalmente de casos y controles, retrospectivos en su mayoría, se había encontrado una fuerte asociación entre ser portadora

de FVL, II20210A y la deficiencia de PS con pérdidas tardías de embarazo^{9,12}, aunque en estudios de cohorte prospectivos posteriores dichas asociaciones no fueron confirmadas^{6,23}. Los resultados obtenidos en nuestro estudio concordarían con estos últimos. Asimismo, tampoco hemos encontrado una asociación clara entre la predisposición a sufrir PRE, si es que la tiene, con el déficit de PC o AT o PS, aunque el tamaño muestral de nuestra cohorte y la muy baja prevalencia poblacional podría ser una limitante a la hora de la interpretación de los resultados²⁴.

Al igual que otros estudios, en los que se encontró que ser portadora de FVL estaría asociado con un incremento en el riesgo de sufrir PE y retraso del crecimiento fetal^{25,26}, nuestros resultados indicaron que cuando la progenitora es heterocigota para FVL aumentaría casi 7 veces las probabilidades de que el feto presentase tal complicación. De todas maneras, debemos reconocer que el tamaño muestral de nuestro grupo de pacientes con retraso del crecimiento fetal sería un factor limitante al interpretar este resultado. No obstante, es importante destacar que otros estudios han presentado resultados que son contradictorios respecto de estas asociaciones^{6,27}. Sin embargo, parte de estas discrepancias podría deberse principalmente a factores confundidores como las diferencias en el origen étnico de las poblaciones estudiadas y el uso de diferentes definiciones de retraso del crecimiento fetal entre otros factores.

En nuestra opinión, el hallazgo obtenido en nuestro estudio adquiriría relevancia fundamentalmente por dos motivos: por un lado, porque el retraso del crecimiento fetal es una importante causa de morbilidad perinatal que en la vida adulta del niño afectado incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes tipo 2 y otras comorbilidades²⁸ y, por otro lado, porque reforzaría la hipótesis de que se debería estudiar determinadas trombofilias hereditarias, en complicaciones obstétricas vasculares. Este es un tema de controversia que genera debates en todo el mundo: "a quiénes estudiar y cuándo". Las recomendaciones actualizadas de las distintas sociedades científicas del mundo coinciden en que no se debería estudiar trombofilias hereditarias en pérdidas de embarazos de menos de diez semanas pero no hay unanimidad en lo que se refiere a pérdidas posteriores a la décima semana de gestación. Mientras que el "Royal College of Obstetricians and Gynecologists" aconseja realizar los estudios de FVL, II20210A y PS, tanto el "American College of Chest Physicians" como la "European Society of Human Reproduction and Embryology" recomiendan no hacerlo²⁹⁻³¹. En nuestro país, en el último consenso de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia se

sugiere evaluar cada caso en particular y, si se decide realizar los estudios, solicitar análisis de PC, PS libre, resistencia a la proteína C activada/FVL y II20210A.

Las variantes FGG10034T y FXI7872C son dos polimorfismos genéticos que fueron recientemente descritos como asociados a un mayor riesgo de sufrir trombosis venosa profunda^{15,16,32}, probablemente debido a un aumento en la capacidad de generación de trombina, por lo que, teóricamente, también podrían estar involucrados en complicaciones obstétricas con alguna base fisiopatológica de origen trombotico. En este trabajo se presentan los primeros datos nacionales de su distribución. Como se mencionó, nuestros resultados indicaron que ser portadora de cualquiera de estas dos variantes no estaría asociado con la predisposición a sufrir PRE, con el tiempo gestacional de las mismas ni con otras complicaciones obstétricas de origen vascular.

Con respecto a las variantes genéticas de alta prevalencia como -675 4G/5G PAI-1 y la variante termolábil C667T de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, que han generado tantos debates en todo el mundo respecto a su implicancia en PRE, hoy, después de muchos estudios realizados³³, podemos afirmar que no hay evidencias que justifiquen su estudio en pérdidas de embarazo. Este concepto es reforzado en el último consenso de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia y en las Guías de la Sociedad Argentina de Hematología, 2015. Los resultados que obtuvimos en este estudio, respecto de la variante -675 4G/5G PAI-1, coinciden con dicha recomendación.

Es importante destacar que, a nivel poblacional, las prevalencias de las trombofilias hereditarias varían dependiendo de los grupos étnicos en los cuales se las hayan estimado. Mientras tanto, a nivel individual, es importante tener en cuenta que la incidencia de patologías tromboticas en las personas portadoras de estas variantes genéticas es muy variable; algunos individuos nunca desarrollan complicaciones, mientras que otros desarrollan eventos recurrentes graves a una edad temprana. Al ser patologías de origen multifactorial, dependen del genotipo en particular, la coexistencia de otras variantes genéticas de riesgo y la influencia de factores de riesgo adquiridos. La capacidad de interacción de esos factores resulta más importante que la potencia aislada de cada uno de ellos. Quedaría, por lo tanto, para estudios futuros analizar en un grupo mayor de pacientes la complejidad de diferentes trombofilias en subgrupos de pacientes definidos, tales como los formados por aquellas pacientes que presenten complicaciones obstétricas de origen vascular (retraso del crecimiento fetal y PE) que representan dos patologías gestacionales diferentes pero que podrían compartir ciertos mecanismos fisiopatológicos similares.

Finalmente, otras de las posibles causas de las discrepancias en los resultados de estudios acerca del rol que podría cumplir la trombofilia en patologías obstétricas son las relacionadas con la heterogeneidad de los diseños de los estudios, de los criterios de inclusión, tamaños de muestra, definiciones y criterios diagnósticos, como así también de la selección adecuada del grupo control. En este sentido, nuestro grupo control, representa una de las mayores fortalezas de este estudio. Como se describió previamente, fue estrictamente seleccionado, después de un exhaustivo interrogatorio médico, descartando toda posibilidad de embarazos perdidos y complicaciones gestacionales, y asegurando que estuviese contemplada su historia obstétrica completa al ser mujeres en edad posfértil.

En conclusión, los resultados presentados en el presente trabajo representan datos inéditos de trombofilias hereditarias de una cohorte argentina estudiada de manera exhaustiva; con trombofilias clásicas y con otras variantes genéticas asociadas a trombofilia más novedosas. Tal como se ha reportado en otros estudios, el FVL cumpliría un rol importante en ciertas complicaciones obstétricas de origen vascular como retraso del crecimiento fetal, donde la impronta trombotica parecería tener un rol protagónico. En un

futuro, nuestro foco de estudio será ampliar este subgrupo de pacientes y estudiar interacciones de trombofilias, como un paso más para intentar comprender como lograr que los embarazos se desarrollen con éxito y, en cuyos desenlaces, los recién nacidos sean saludables.

Autoría/colaboradores

Todos los autores han contribuido al diseño del estudio, el análisis de los datos, la redacción y aprobación del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la invaluable colaboración de Analía Lucero, Valentina Lara y Mauro Moiana en el desarrollo del presente trabajo.

Bibliografía

1. ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2009;113:748-61.
2. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2:76-83.
3. Brenner B, Aharon A, Lanir N. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Res.* 2005;115 Suppl 1:6-10.
4. Rodger MA, Pidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:597-603.
5. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med.* 2003;9:331-7.
6. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, 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:e1000292.
7. Brenner B. Thrombophilia and fetal loss. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:165-70.
8. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101:6-14.
9. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361:901-8.
10. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:276-82.
11. Pritchard AM, Hendrix PW, Pidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59:487-97.
12. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent—the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). *Thromb Haemost.* 1999;81:891-9.
13. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013;11:154.
14. Wang J, Wang C, Chen N, Shu C, Guo X, He Y, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134:1241-8.
15. Uitte de Willige S, de Visser MC, Houwing-Duistermaat JJ, Rosendaal FR, Vos HL, Bertina RM. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk for deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma' levels. *Blood.* 2005;106:4176-83.
16. De Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, Le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood.* 2012;120:656-63.
17. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015;30:495-8.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31.
19. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208, 290e1-e6.
20. 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;4:295-306.

21. Catelli ML, Alvarez-Iglesias V, Gomez-Carballa A, Mosquera-Miguel A, Romanini C, Borosky A, et al. The impact of modern migrations on present-day multi-ethnic Argentina as recorded on the mitochondrial DNA genome. *BMC Genet.* 2011;12:77.
22. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost.* 2010;103:718–27.
23. Rodger MA, Langlois NJ. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study: reply. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1378–9.
24. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:563–72.
25. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:9–13.
26. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:825–32, discussion 32–4.
27. Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:111.
28. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93:26–33.
29. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e691S–736S.
30. Regan L, Backos M, Rai R. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriages. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline N.º 17. Londres: RCOG Press, 2011.
31. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
32. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000;342:696–701.
33. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013;109:8–15.