

Medicent Electrón. 2024;28:e4195

ISSN 1029-3043

Artículo Original

Niveles de antitrombina III en pacientes con aborto recurrente diagnosticados en Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro»

Antithrombin III levels in patients with recurrent abortion diagnosed at “Arnaldo Milián Castro” Clinical and Surgical University Hospital

Yusimí González Álvarez¹<https://orcid.org/0000-0001-9418-6851>

Adialys Alemán Zamora^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-2212-9150>

Yaniris Moya Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7370-3952>

Marcos Chaviano Carballea¹<https://orcid.org/0000-0002-4743-803X>

Madyaret Águila Carbelo¹<https://orcid.org/0000-0002-0250-9236>

Carmen Xiomara Moré Chang²<https://orcid.org/0000-0002-9766-3905>

¹Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Dirección Municipal de Salud de Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: adialysaz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los abortos espontáneos son sucesos que gravitan sobre la integridad psicológica, y el desempeño social y familiar de estas pacientes. Las condiciones obstétricas asociadas a las deficiencias de los niveles plasmáticos de la AT III representan un alto riesgo de pérdida gestacional.

Objetivo: Describir los niveles de antitrombina III en mujeres con abortos recurrentes.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal de abril 2019 a diciembre 2020, en pacientes con abortos recurrentes que provenían de la consulta del Hospital Universitario Ginecobstétrico «Mariana Grajales», remitidas al servicio de Laboratorio clínico del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», ambos de Santa Clara, para determinar sus niveles de antitrombina III. La población coincidente con la muestra estuvo constituida por 42 pacientes mayores de 20 años, con 3 o más abortos recurrentes en el período de estudio. Para la obtención de la información se utilizó la entrevista y el paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) y el programa EPIDAT versión 3.0 en la confección de tablas y gráficos.

Resultados: Predominio de pacientes de 26 a 30 años (45,2 %), piel blanca (95,2 %), cuatro embarazos (47,6 %), tres abortos recurrentes (73,8 %), antecedentes patológicos familiares de tromboembolismo (52,4%), valores en el rango normal bajo de antitrombina III (71,4 %).

Conclusiones: Presencia de mujeres con aborto recurrente con antecedentes obstétricos y patológicos familiares de tromboembolismo, como factor de riesgo de la deficiencia de antitrombina III. Nivel normal bajo de antitrombina III que guarda relación con la pérdida del embarazo, fundamentalmente, en el primer trimestre del mismo.

DeCS: obstetricia; aborto recurrente; deficiencia de antitrombina III.



ABSTRACT

Introduction: spontaneous abortions are events that affect the psychological integrity as well as the social and family performance of these patients. Obstetric conditions associated with deficiencies in plasma levels of AT III represent a high risk of pregnancy loss.

Objective: to describe antithrombin III levels in women with recurrent abortions.

Methods: a cross-sectional descriptive study in patients with recurrent abortions who came from the consultation at "Mariana Grajales" Gynecology and Obstetrics University Hospital and referred to the clinical laboratory service at "Arnaldo Milián Castro" Clinical and Surgical University Hospital both from Santa Clara city was carried out from April 2019 to December 2020 to determine their antithrombin III levels. The population matching the sample consisted of 42 patients aged over 20 years with 3 or more recurrent abortions in the study period. The interview and the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) and the EPIDAT program version 3.0 were used to obtain the information and to create tables and graphs.

Results: patients between 26 and 30 years old (45.2%), white skin (95.2%), four pregnancies (47.6%), three recurrent abortions (73.8%), family pathological history of thromboembolism (52.4%), values in the low normal range of antithrombin III (71.4%) predominated.

Conclusions: presence of women with recurrent abortion with obstetric and pathological family history of thromboembolism as a risk factor for antithrombin III deficiency. Low normal level of antithrombin III were related to pregnancy loss mainly in the first trimester.

MeSH: obstetrics; abortion habitual; antithombin iii deficiency.

Recibido: 7/05/2024

Aprobado: 22/05/2024



INTRODUCCIÓN

Los abortos espontáneos son sucesos que gravitan sobre la integridad psicológica, y el desempeño social y familiar de estas pacientes; la situación se agrava cuando este se repite, sobre todo, si la causa que lo provoca es desconocida, y ello ocurre en un alto porcentaje de los casos; de ahí, la necesidad de tratar a estas embarazadas por un personal especializado, después de dos o más pérdidas recurrentes.^(1,2)

Recientemente, la atención se ha dirigido a una serie de deficiencias de proteínas aisladas, involucradas en la inhibición de la coagulación o en el sistema fibrinolítico (trombofilia). En algunas mujeres, esas deficiencias pueden llevar a la hipercoagulabilidad y a tromboembolias venosas recurrentes. Así, según Hellgren, citado por Williams,⁽³⁾ hasta 70 % de los embarazos en mujeres con una deficiencia hereditaria de antitrombina III pueden presentar complicaciones tromboembólicas; de acuerdo con Trauschtván Horn, citado por el mismo Williams,⁽³⁾ una tercera parte de las mujeres con deficiencia de proteína C desarrollarán una tromboembolia durante la gestación. En general, los estados de hipercoagulación, entre ellos, los asociados con una carencia de antitrombina III, proteína C o proteína S son responsables de 15 % al 20 % de los episodios tromboembólicos recurrentes.

Actualmente, Hellgren y cols.⁽⁴⁾ han demostrado que el 60 % de las mujeres que desarrollan tromboembolismo venoso (TEV) durante el embarazo, tenían factor V Leiden (resistencia a la proteína C, causada por un defecto en el gen del factor V). Otros desórdenes trombofílicos, tales como, la mutación 20210-A en el gen de la protrombina, la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos antifosfolípidos persistentes, también están asociados con un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso durante la gestación y el puerperio. Las impresiones clínicas y los datos retrospectivos sugieren, que la deficiencia de antitrombina III



se acompaña de un riesgo más alto de tromboembolismo venoso que otras trombofilias, por lo cual, debe ser tratada de forma más agresiva.⁽⁵⁾

Debido a ello, se reconoce, que las trombofilias maternas se asocian con tromboembolismo venoso y con complicaciones del embarazo, como: infarto placentario (incluyendo aborto), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta (DPP) y muerte intrauterina.

Con relación al aborto, varios estudios de casos y controles han mostrado una relación entre factor V Leiden y abortos del segundo trimestre; sin embargo, en contraste con lo que ocurre en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), no hay datos disponibles para vincular a las trombofilias congénitas con pérdidas del primer trimestre. De otro lado, la hiperhomocisteinemia ha sido asociada con pérdida gestacional temprana. Se puede postular entonces, que los abortos del primer trimestre reflejan la falla de la implantación, mientras que los abortos del segundo trimestre reflejan eventos trombóticos en la placenta.⁽⁶⁾

Además, hay una asociación entre mortinatos y trombofilia, particularmente con deficiencia de antitrombina III, pero también con defectos combinados. Los mortinatos pueden reflejar un incremento en las complicaciones del embarazo con restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y desprendimiento prematuro de placenta. La principal relación parece ser con la hiperhomocisteinemia, factor V Leiden y el gen de la protrombina.⁽⁷⁾

Teniendo en cuenta lo anterior, las mujeres con aborto recurrente, una historia de muerte intrauterina o de preeclampsia severa o recurrente, o de restricción del crecimiento intrauterino deben ser tamizadas esencialmente, para trombofilias congénitas. Existe evidencia convincente, de que la presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) está asociada con un incremento del riesgo de trombosis y pérdida de la gestación. Por tanto, las mujeres con pérdida gestacional recurrente deben ser tamizadas para la presencia de síndrome de



anticuerpos antifosfolípidos previo al embarazo o durante la fase temprana del mismo.⁽⁸⁾

Es difícil predecir la severidad de las manifestaciones clínicas con base en los niveles plasmáticos de la AT III, debido a que, aún dentro de una misma familia, el gen tiene diferente grado de expresividad. La trombosis arterial es una complicación poco frecuente de la deficiencia hereditaria de AT III. Se reporta básicamente en pacientes de más de 40 años de edad y pocos casos en niños pequeños. En los pacientes con deficiencia de AT III, tanto hereditaria como adquirida, la tendencia a la trombosis puede ser controlada mediante el uso de terapia anticoagulante.⁽⁹⁾

A nivel mundial, se han realizado diversas investigaciones con el objetivo de profundizar sobre la trombofilia en todas sus aristas, sin embargo, fueron escasas en relación con los estudios de laboratorio clínico hematológicos para determinar los niveles de antitrombina III en mujeres con abortos recurrentes.

Situación similar se presenta en Cuba, por esta razón, se decide realizar dicho estudio con el fin de corroborar la utilidad del empleo de un examen de laboratorio clínico que permita determinar los niveles de AT III en mujeres con abortos recurrentes, lo que favorecerá la realización de una trombopprofilaxis rápida, oportuna y eficaz, para lograr un período grávido exitoso.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de abril 2019 a diciembre 2020 en pacientes que provenían de la consulta del Hospital Universitario Ginecobstétrico «Mariana Grajales», con abortos recurrentes, remitidas al servicio de Laboratorio clínico del Hospital Universitario «Arnaldo Milián Castro», para determinar sus niveles de antitrombina III.



La población de estudio, coincidente con la muestra, estuvo constituida por 42 pacientes mayores de 20 años que representan el total de mujeres, con tres o más abortos recurrentes en ese período, que no habían llevado tratamiento con anticoagulante.

Se aplicó una entrevista a cada paciente para obtener datos sobre la edad, antecedentes patológicos personales y familiares, e identificar los factores de riesgo presentes en las mismas. Mediante esta, se caracterizó la muestra según variables demográficas y se identificaron los factores de riesgo asociados a los abortos recurrentes, la observación para identificar los niveles de antitrombina III en estas mujeres y la medición para el análisis de los datos, los que fueron recogidos en el modelo de referencia. (Anexo 1)

Se realizó el procesamiento analítico y se cumplieron los requisitos normados para estos procedimientos pertenecientes a la fase pre-analítica en el laboratorio clínico, para la obtención de las muestras de sangre; se extrajeron muestras entre las 7:00 y 9:00 am en el Laboratorio clínico del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro», por personal altamente calificado, sin necesidad de que el paciente estuviera en ayunas, en posición de sentado al menos durante 5 min antes y evitando el éxtasis venoso prolongado.

Las técnicas de laboratorio empleadas fueron: (Anexo 2)

Tiempo de sangramiento:

Evalúa la contracción de los vasos sanguíneos y la formación del tapón hemostático plaquetario capaz de detectar trastornos vasculares. Es una prueba indirecta para identificar esta condición, por lo que es necesario confirmar el diagnóstico de trombocitopenia con la lámina; se empleó el Método de Duke (1910).

Fundamento: Al producirse una pequeña herida en el lóbulo de la oreja, se desencadenan mecanismos vasculares (vasoconstricción) y plaquetarios para producir un tapón hemostático primario que permite el cese del sangramiento,



mediéndose el tiempo transcurrido entre la punción y la detención del sangramiento. Valores de referencia: de 1 a 3 minutos.

Tiempo de protrombina:

El tiempo de protrombina (TP) evalúa la llamada vía extrínseca de la coagulación (factores II V VII, X, y el fibrinógeno). Además, es usado para monitorear pacientes con terapéutica anticoagulante oral. Es el tiempo que tarda en formarse un coágulo cuando se le añade tromboplastina exógena (factor tisular) y calcio al plasma citratado pobre en plaquetas. Se utiliza para estudiar la fase 2 y refleja solo los factores de la vía extrínseca y común. Normalmente varía entre 11,5 y 14 segundos. Debe llevarse a cabo antes de 2 horas de haberse realizado la extracción de sangre: Método de Quick.

Fundamento: Cuando al plasma (obtenido de sangre citratada) se le agrega tromboplastina tisular y calcio, se desencadenan las reacciones de la vía extrínseca de la coagulación que provocan la conversión de la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa); a su vez, transformará al fibrinógeno en fibrina. Valores de referencia: el tiempo del paciente no debe ser más de 3 segundos por encima del control establecido por el fabricante.

Antitrombina III (AT):

La prueba de la antitrombina III, un inhibidor natural de la coagulación, es útil para el diagnóstico del riesgo de trombosis o bien para definir la etiología en pacientes con episodios previos de tromboembolismo venoso. La actividad de la antitrombina se determina mediante un método colorimétrico en equipo autoanalizador químico HITACHI - COBAS 311, a partir de las muestras de plasma citrado. Los valores normales se consideran de 0,8 a 1,2 unidades por mililitro.

Se establecieron las condiciones de trabajo para asegurar la calidad de los resultados, monitorizando la precisión intermedia de los métodos de ensayos



como técnicas del control interno del laboratorio. Para ello, se calcularon los % CV en las condiciones de rutina del laboratorio y se compararon con los recomendados por el fabricante del controlador del sistema automatizado y con el reportado por los Kits de diagnóstico. Los métodos utilizados en la cuantificación de las determinaciones de laboratorio se explican en la descripción de técnicas analíticas específicas basadas en las metódicas de los fabricantes de las distintas firmas comerciales nacionales e importadas.

Operacionalización de las variables:

Edad: edades simples según años cumplidos y posteriormente, para su mejor comprensión se dividieron en tres grupos etáreos: 26-30/ 31-35/ 35 y más.

Color de la piel: blanco/ no blanco

Antecedentes obstétricos:

Período gestacional: momento en que se produce el aborto del último embarazo deseado según la edad gestacional y número de veces de ocurrencia en trimestre 1 y 2.

Número de embarazos: según número de veces de ocurrencia en 1, 2, 3, 4, 5 y más.

Número de abortos: según pérdidas espontáneas de embarazos deseados, se consignó en número de veces de ocurrencia 1, 2, 3, 4, 5 y más.

Factores de riesgo: se tuvo en cuenta (Sí o No) tiene el factor de riesgo.

-Antecedentes patológicos familiares de tromboembolismo.

-Antecedentes patológicos personales de tromboembolismo.

-Diabetes mellitus (DM)

-Hipertensión arterial (HTA)

-Obesidad: según resultados del cálculo del Índice de masa Corporal ($IMC \geq 28.6$ kg/m²).

Tiempo de sangramiento: normal. Valores entre 1-3 minutos.

Tiempo de coagulación: normal. Valores entre 5-10 minutos.



Tiempo de protrombina: normal. El tiempo del paciente no debe de tener más de 3 segundos por encima del control.

Prueba mixta: cuando el TP o el TPTK están prolongados, hay que corregir con plasma normal, se añade plasma normal al plasma del paciente en cantidades iguales y se determina el TP o el TPTK de la mezcla.

Conteo de plaquetas: normal. Valores entre 150-450 x10⁹/L

AT III: normal bajo. Valores entre 80 %-90 %; normal intermedio (valores entre 91 %-110 %) y normal alto (valores entre 111 %- 120 %).

Valor de referencia: valores entre 80 %-120 %.

Se utilizaron métodos de estadística descriptiva: tabla estadística (relacionando dos variables y variables con estadígrafos), frecuencia observada, proporción, porcentaje, razón, media aritmética, desviación estándar, máximo y mínimo de un conjunto de datos que se muestran en tablas y gráficos.

Con el conjunto de datos se confeccionó una base automatizada utilizando MICROSOFT EXCEL. Los datos fueron procesados a través de los programas Microsoft Excel y Epidat 3.0, lo que permitió el procesamiento matemático y estadístico, al describir las frecuencias absolutas y porcentajes correspondientes que se agruparon en tablas y gráficos para su mejor análisis y comprensión. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento y resumen de la información y la realización de los análisis estadísticos.

Desde el punto de vista inferencial, se aplicó la Prueba Chi Cuadrado de Homogeneidad, para la que fue fijado nivel de significación de 0.05 y se toma la decisión estadística respecto a la significación (p) del estadígrafo: si $p < 0.001$ existe relación altamente significativa, si $0,001 \geq p < 0,05$ existe relación significativa y si $p \geq 0,05$ no existe significación.

Para la realización del estudio se tuvieron en cuenta los principios de la ética médica, mediante el llenado del modelo de consentimiento informado.



RESULTADOS

A continuación se muestra la distribución de las mujeres que han tenido abortos recurrentes: predominaron las mujeres en el grupo de edad de 26 a 30 años (45,2) seguidas de las de 31 a 35 años (33,3 %), y las de 35 y más (21,4 %). Fue representativo, mujeres de piel blanca en un 95,2%. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de mujeres con abortos recurrentes, según grupos de edad y color de la piel. Laboratorio Clínico, Hospital Universitario «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara. Abril 2019 a diciembre 2020.

Grupos de edades	Color de la piel				Total	
	Blanco		No blanco		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
26-30	18	42,9	1	2,4	19	45,2
31-35	13	30,9	1	2,4	14	33,3
35 y más	9	21,4	0	0	9	21,4
Total	40	95,2	2	4,8	42	100

Fuente: Datos del Laboratorio Clínico, Hospital Universitario «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara.

Entre las mujeres que participaron en el estudio predominaron las que tuvieron cuatro embarazos (47,6 %) y tres abortos recurrentes (73,8 %). (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de las mujeres según número de embarazos y abortos.

Número de embarazos	Número de abortos								Total	
	3		4		5		>5		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%		
3	17	40,5	0	0	0	0	0	0	17	40,5
4	12	28,6	8	19,0	0	0	0	0	20	47,6
5	2	4,8	2	4,8	1	2,4	0	0	5	11,9
<5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	31	73,8	10	23,8	1	2,4	0	0	42	100

Fuente: Entrevistas aplicadas a las pacientes.



Los resultados contenidos en la tabla siguiente expresan, que el 52,4 % de las pacientes presentaron APF de tromboembolismo. En relación a los APP, se registró el 21,4 % de pacientes hipertensas, 16,7 % obesas y el 14,3 % que padece de diabetes mellitus. (Tabla 3)

Tabla 3. Antecedentes patológicos familiares y personales de tromboembolismo.

Antecedentes			No	%
APF	Sí	Tromboembolismo	22	52,4
	No		20	47,6
APP	Sí	Diabetes mellitus	6	14,3
		Hipertensión arterial	9	21,4
		Obesidad	7	16,7
		Sub total	22	52,4
	No		20	47,6

Fuente: Entrevistas aplicadas a las pacientes.

El estudio corroboró que en el 71,4 % de las mujeres con abortos recurrentes presentaron valores en el rango normal bajo de antitrombina III, considerando que este valor se registró en el rango inferior de la normalidad intermedia (91 %-110 %). (Gráfico 1)



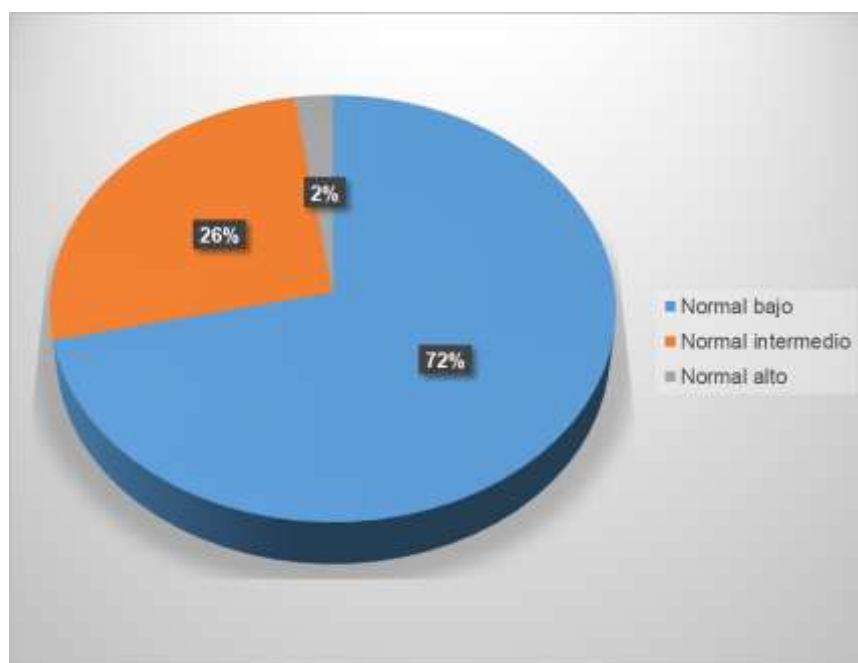


Gráfico 1. Valores de AT III en mujeres con abortos recurrentes.

El estudio corroboró, que del 71,4 % de las mujeres con valores en el rango normal bajo de antitrombina III; el 30,9 % corresponden al grupo de edad de 26 a 30 años; el 26,2 % en las mujeres de 31 a 35 años y el 14,3 % en mayores de 35 años. Al aplicar la prueba no paramétrica de Chi cuadrado reflejó que no existe diferencia significativa entre las variables porque p es mayor que 0,05. (Tabla 4)

Tabla 4. Niveles de antitrombina III en mujeres con abortos recurrentes grupos de edades.

Niveles de antitrombina III	Grupos de edades						Total	
	26-30		31-35		35 y más		No	%
	No	%	No	%	No	%		
Normal bajo	13	30,9	11	26,2	6	14,3	30	71,4
Normal intermedio	6	14,3	3	7,1	2	4,8	11	26,2
Normal Alto	0	0	0	0	1	2,4	1	2,4
Total	19	45,2	14	33,3	9	21,4	42	100

Fuente: Método estadístico aplicado. $X^2=4.2053$ gl=4 p=0.3789

Se comprobó que el 50 % de las mujeres presentaron los abortos recurrentes en el primer trimestre de gestación, registrando valores normales bajo de antitrombina III, así como, un 21,4 % de las que perdieron el embarazo en el segundo trimestre. Los valores normales se registraron en el 19,1 % durante el primer trimestre y el 7,4 % en las pérdidas del segundo trimestre. Se comprobó, que no existe relación significativa entre las variables de estudio porque p es mayor que 0,05. (Tabla 5)

Tabla 5. Niveles de antitrombina III según período gestacional de ocurrencia el aborto.

Nivel de antitrombina III	Período gestacional				Total	
	1er trimestre		Segundo trimestre		No	%
	No	%	No	%		
Normal bajo	21	50	9	21,4	30	71,4
Normal intermedio	8	19,1	3	7,4	11	26,2
Normal alto	1	2,4	0	0	1	2,4
Total	30	71,4	12	28,6	42	100

Fuente: Método estadístico aplicado. $X^2=0,4391$ gl=2 p=0,8029

DISCUSIÓN

En el estudio predominaron las mujeres en el grupo de edad de 26 a 30 años, de piel blanca. Aunque este dato no aporta alguna conclusión válida, toda vez que es solo una muestra, sí ratifica un fenómeno social que es la importancia biológica de este rango de edad; este constituye el período de mayor fecundidad de la mujer en los que trastornos relacionados con el embarazo tienen una alta incidencia. Algunos autores^(10,11) enfatizan, que la amenaza de aborto y el aborto recurrente se presentan con mayor frecuencia en mujeres de 25 a 29 años, lo que coincide



relativamente con el estudio. Las mujeres más jóvenes tienen un mayor porcentaje de abortos espontáneos, superior al de otros grupos de edades.⁽¹²⁾

Oliva Rodríguez⁽¹³⁾ señala, que el dato de la pérdida habitual del embarazo no se registra de manera formal, ya que en decenas de miles los abortos habituales espontáneos, en un período de cinco años, se considera que 1 % de estos se presentan en mujeres con abortos recurrentes.

Tal como lo hace notar Regan,⁽¹⁴⁾ se ha observado que la edad materna y el número de abortos espontáneos precedentes son factores de riesgo independientes que constituyen indicadores para pérdidas futuras. Se calcula, que a partir de los 35 años, las mujeres suelen presentar mayor número de episodios de abortos espontáneos.

Cuando se analizan los resultados encontrados en los antecedentes obstétricos de las pacientes, se observa que un elevado por ciento de las mujeres presentaron cuatro embarazos, con tres abortos anteriores durante el primer trimestre de gestación. Koch⁽¹⁵⁾ llama la atención sobre la reproducción humana, al ser extremadamente ineficiente comparada con otras especies, ya que cerca del 50-80 % de las concepciones se pierden antes de completar el primer trimestre.

Ante la presentación de factores de riesgo asociados a los abortos recurrentes (APF de tromboembolismo), se encontraron resultados similares a los descritos por otros autores.⁽¹⁶⁾

Innumerables son las investigaciones que se han realizado para evaluar los niveles de antitrombina III en mujeres con abortos recurrente. El estudio de Rudick y cols.⁽¹⁷⁾ estuvo dirigido a determinar la prevalencia, de modo que no es posible determinar la temporalidad de la asociación trombofilia e infertilidad. Por otra parte, la población en la que se determinó la frecuencia de trombofilia también fue distinta; todos los estudios fueron en mujeres que no lograron embarazos.



De este modo, la evidencia analizada muestra que hay una mayor frecuencia de trombofilias en mujeres infértiles, y especialmente en aquellas que no consiguen embarazo luego de un procedimiento de fecundación *in vitro*. La evidencia no nos permite concluir que las trombofilias sean causa de infertilidad.

Castillo González y cols.⁽¹⁸⁾ lograron el primer caso de una paciente diagnosticada con la deficiencia de ATIII durante el curso de la gestación, a la que se le realizó trombopprofilaxis exitosa: mujer de la raza negra, 38 años; APP: 2 trombosis venosa profunda (TVP) en el miembro inferior derecho, una durante el puerperio de su primera gestación y la segunda al inicio del embarazo actual; APF: 2: hermanas y la madre con historia de TVP. Llegó a la consulta con 12 semanas de gravidez, refiriendo dolor a nivel del MID. Se descartaron otras causas de trombofilia y se diagnosticó una deficiencia de ATIII en el 64,2 %. A las 19 semanas se comenzó trombopprofilaxis con nandroparina cálcica (Fraxiparine) 0,3 mL SC una vez al día (2,850 UI AXA) que se mantuvo hasta las 8 semanas del puerperio. A las 38,5 semanas se ingresó y a las 39,5 semanas llegó a término la gestación con parto por vía transpélvica, sin complicaciones hemorrágicas; recién nacido a término y normal. A las 32 semanas de puerperio se mantenía asintomática.

Se evidencia la importancia de pesquisar a pacientes gestantes con antecedentes familiares o personales de eventos tromboembólicos, y una vez diagnosticada, realizar una trombopprofilaxis rápida, oportuna y eficaz, para lograr un período grávido-puerperal exitoso.

Según sostiene Benedetto y cols.,⁽¹⁹⁾ la antitrombina actúa como inhibidor fisiológico de la cascada de la coagulación. Así, el déficit de antitrombina motiva un estado protrombótico que agrava el ocasionado por el embarazo en sí.

Existen factores preexistentes al embarazo, los principales son: el tener una historia previa y/o familiar de tromboembolismo, y la asociación con otras trombofilias hereditarias o adquiridas. Sin embargo, también deben considerarse la edad materna mayor de 35 años, la obesidad, la hipertensión, la multiparidad



(más de 3 hijos), tabaquismo, diabetes, la anemia, el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la hiperhomo-cisteinemia, la enfermedad de Behcet. Durante el embarazo y el parto pueden surgir otros factores añadidos: gestación múltiple, hiperémesis, preeclampsia, cesárea, pérdida de sangre excesiva (mayor a 1 litro), y factores de riesgo transitorios como la inmovilidad, los traumatismos, los viajes largos.

Con respecto a las complicaciones durante el embarazo, asociadas con esta enfermedad (mayor frecuencia de abortos, restricción de crecimiento intrauterino, muertes fetales, desprendimiento de placenta, preeclampsia y hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia, síndrome HELLP),^(20,21) en todos los embarazos de esta mujer ha habido una dificultad en el crecimiento de sus fetos.

El mecanismo fisiopatológico de la producción del enlentecimiento del crecimiento fetal es difícil de establecer; un adecuado crecimiento fetal se debe a múltiples factores, tanto maternos, obstétricos como del propio feto. Se ha descrito la relación de otros factores relacionados con el crecimiento intraútero retardado, por tanto, se debe pensar que este enlentecimiento del crecimiento fetal pudiera ser debido a la propia trombofilia.

En general, en todas las trombofilias, tanto hereditarias como adquiridas, se ha descrito el crecimiento intrauterino retardado como una de sus complicaciones, aunque es un tema controvertido.^(20,21) En una de las series sobre embarazo y déficit de antitrombina más amplia, la incidencia de crecimiento intraútero retardado es de 27,7 %, mayor de lo esperado en la población general.⁽²¹⁾

Habría que pensar, en el efecto de estas enfermedades en los lechos vasculares, maternos o uterinos, y en la placentación, al ser el enlentecimiento del crecimiento fetal una consecuencia del efecto de las trombofilias en el lecho vascular uterino y placentario que ocasiona una disminución del flujo (reflejado en los estudios eco-Doppler); en los casos más graves puede terminar en la muerte fetal.



En cuanto al período gestacional de ocurrencia de los abortos espontáneos, se encontró, que la edad gestacional media es de 11,4 semanas con un rango entre 4,6 y 15,4 semanas. Del 15 % al 20 % de los embarazos diagnosticados clínicamente, se pierden en el primer trimestre o al inicio del segundo sin ninguna repercusión materna.⁽²²⁾

Aquellos embarazos clínicamente reconocidos, aproximadamente el 10-15%, terminan en abortos; la mayoría ocurre antes de las 8 semanas de gestación, según sostienen autores como Martínez García.⁽²³⁾

CONCLUSIONES

Predominaron las mujeres con aborto recurrente de 26 a 30 años, piel blanca, y antecedentes obstétricos de cuatro embarazos y tres abortos. Se constató la presencia de antecedentes patológicos familiares de tromboembolismo como factor de riesgo de la deficiencia de antitrombina III. Se corroboró que el nivel normal bajo de antitrombina III guarda relación con la pérdida del embarazo, fundamentalmente, en el primer trimestre del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero González SE. Hemorragia de la primera mitad del embarazo por aborto incompleto en establecimiento nivel II-2. Lima 2018 [Tesis de grado]. [Moquecua]: Universidad José Carlos Mariátegui; 2020. Disponible en: https://repositorio.ujcm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12819/877/Sonia_trabajo-academico_titulo_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y



2. Ogasamara M, Aorki K, Okada S, Suzumon K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril [Internet]. 2000 [citado 2024 marzo. 14];73(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2899%2900495-1>
3. Kearsley R, Stocks G. Venous thromboembolism in pregnancy diagnosis, management, and treatment. BJA Educ [Internet]. 2021 [citado 2024 marzo. 14];21(3):[cerca de 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7892350/pdf/main.pdf>
4. Gavilanes Sáenz VP, Yanchaliquin Paucar TV. Diagnóstico y manejo terapéutico actualizado del aborto espontáneo recurrente. Ciencia Latina [Internet]. 2023 [citado 2024 abr.18];7(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5402/8167>
5. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost [Internet]. 2016 [citado 2024 abr. 11];14(8): [cerca de 5 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Hannah-Cohen-2/publication/309120420_Management_of_direct_oral_anticoagulants_in_women_of_childbearing_potential_Guidance_from_the_SSC_of_the_ISTH/links/5ad30d8ba6fdcc29357e911b/Management-of-direct-oral-anticoagulants-in-women-of-childbearing-potential-Guidance-from-the-SSC-of-the-ISTH-Reply.pdf?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InNpZ251cCIslInBhZ2UiOiJwdWJsaWNhdGlvbiJ9fQ
6. Petracchi F, Forestieri OA, Uranga A. Aborto espontáneo y recurrente. En: Forestieri OA, Alfredo U. Salud de la mujer. Argentina: Universidad Nacional de La Plata (UNLP); 2022. p. 1399-27.
7. Salas N, Macedo E, Acosta E, Colín SJ. Trombofilias y embarazo. En: Díaz Greene EJ. Complicaciones médicas durante el embarazo y el puerperio. México: Editorial Alfil; 2023. p. 41-69.



8. Gutiérrez Castañeda MR, Font López KC. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. Ginecol Obstet Méx [Internet]. 2017 [citado 2024 febr. 24];85(10):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017001000676&lng=es
9. Félix C, Paz Carrillo M, Añón I, Maldea FJ, Cáliz R, Puertas A. Resultados obstétricos en gestantes diagnosticadas de síndrome antifosfolípido. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2021 [citado 2024 febr. 24];32(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300936>
10. Colectivo de autores. Manual de procedimientos para la atención sexual y reproductiva [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015 [citado 2024 febr. 24]. Disponible en: <https://cuba.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/MANUAL%20de%20procedimientos%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20a%20la%20salud%20sexual%20y%20reproductiva%20de%20las%20mujeres.pdf>
11. Villamizar Olarte DM, Dulcey-Sarmiento LA. Condiciones trombofílicas y su riesgo en una cohorte latinoamericana de gestantes, estudio observacional descriptivo. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2024 [citado 2024 febr. 24];84(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2024/02/7-AO-84-1-Condiciones-trombofílicas-y-su-riesgo-en-una-cohorte-latinoamericana-de-gestantes-estudio-observacional-descriptivo.pdf>
12. Núñez Beltrán M. Histocompatibilidad [HLA] KIR, A, B, C, DR y DQ en el fallo reproductivo recurrente [Tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2021. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/41a6cb37-96ac-449c-91dc-d6fe97df77ae/content>



13. Jiménez Mendoza DC, Mendoza Jorge E, Álvarez Oliva M, Valdés Álvarez JI, Miranda N. Aspectos clínico-epidemiológicos del aborto espontáneo. En: Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Bioomédicas. 2021; Granma (Cuba). Manzanillo: Universidad de Ciencias Médicas; 2021. 15 p. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/853/541>
14. Valenzuela Retamozo EY. Características sociales de las mujeres con diagnóstico de aborto atendidas en el Hospital II Essalud Carlos Tupppia García Godos de Ayacucho, Junio-Diciembre del 2017 [Tesis de grado]. [Perú]: Universidad Nacional de Huancavelica; 2021. Disponible en: <https://apirepositorio.unh.edu.pe/server/api/core/bitstreams/7676ff5b-d243-4ada-9bde-5ddd4f6bb32a/content>
15. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertility and sterility. 2017;93(4):1234-43.
16. Colomé Nieto G. Aborto. Hoja informativa [Internet]. Matanzas: Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Matanzas; 2020. [citado 2024 mrzo. 5]. Disponible en: <https://files.sld.cu/cnicmmtz/files/2020/01/HI.1-Aborto-ENERO-2020.pdf>
17. Nicholson M, Chan Vinai Bhagirath N, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. J Clin Med [Internet] 2020 [citado 2024 febr. 24];9(8):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465935/pdf/jcm-09-02467.pdf>
18. Comins Boo A. Estudio de biomarcadores en sangre periférica en mujeres con fallo reproductivo recurrente. [Tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2022. Disponible en: <https://docta.ucm.es/bitstreams/69963321-9104-4ec2-98e2-ecaafbaeb166/download>



19. Castillo González DC, Caunedo Almagro P, Díaz Concepción A, Roque Frías R, Torres Yribar W. Tromboprofilaxis exitosa en una gestante con deficiencia de antitrombina III: Primer caso reportado en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2003 Dic [citado 2024 abr. 19];19(2-3):[cerca de 2 pantallas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200015&lng=es.
20. Meza Martínez S. Nivel de apego a la Guía de Práctica Clínica “Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de las Trombosis en el Embarazo y Puerperio” [Tesis de grado]. [México]: Dirección de Estudios de Postgrado del Área de la Salud Instituto Mexicano del Seguro Social; 2021. Disponible en: <https://ecosistema.buap.mx/server/api/core/bitstreams/2df17dae-d96d-4907-861c-28f80c7d397a/content>
21. Cayón Vega A. El síndrome antifosfolípido en atención primaria [Tesis de grado]. [Cantabria]: Universidad de Cantabria; 2019. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/16468/CayonVegaAroa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Capatinta Quispe W. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con patología obstétrica admitidas en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Antonio Lorena, 2019-2021 [Tesis de grado]. [Perú]: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2022. Disponible en: http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/6736/253T20220249_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Martínez García M, Gavin E, Plaza J, Pérez Aytes A, Marín Reina P, Lorda Sánchez I, et. al. Recomendaciones de buenas prácticas para el diagnóstico genético de abortos espontáneos e interrupciones voluntarias del embarazo por presentar defectos congénitos. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2016 [citado 2024 abr. 19];43(3):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-pdf-S0210573X15000271>



ANEXOS

ANEXO 1. ENTREVISTA A LAS PACIENTES

Edad: _____

Color de piel: _____

Antecedentes patológicos familiares de tromboembolismo

_____ Sí _____ No

Otros _____

Antecedentes patológicos personales

Hipertensión arterial.

_____ Sí _____ No

Diabetes mellitus.

_____ Sí _____ No

Obesidad.

_____ Sí _____ No

Otros _____

Número de Embarazos _____

Abortos. _____ Sí _____ No

Número _____

Edad gestacional del último embarazo _____

Exámenes de laboratorio

Tiempo de sangramiento.

Normal _____ Prolongado _____

Tiempo de coagulación.

Normal _____ Prolongado _____

Tiempo de protrombina.

Normal _____ Prolongado _____

Prueba mixta.

Normal _____ Prolongado _____

Conteo de plaquetas.



Normal _____ Trombocitosis _____ Trombocitopenia _____

Antitrombina III.

Normal bajo _____ Normal intermedio _____ Normal alto _____

ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se tomaron las muestras de sangre venosa periférica de las mujeres con abortos recurrentes, se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm, después de la coagulación a temperatura ambiente y se realizó su procesamiento en el departamento de Química en el laboratorio clínico del Hospital Clínico Quirúrgico Universitario «Arnaldo Milián Castro».

La liberación de los resultados obtenidos estuvo supeditada a la detección y corrección de la fuente de error o errores del procedimiento analítico, evitándose la entrega de resultados no confiables y que carecieran de utilidad para el diagnóstico.

Tiempo de sangramiento

Evalúa la contracción de los vasos sanguíneos y la formación del tapón hemostático plaquetario, por lo que es capaz de detectar trastornos vasculares (aunque es poco sensible en la fragilidad capilar) y plaquetarios (cuantitativos o cualitativos). Es una prueba indirecta para identificar esta condición por lo que es necesario confirmar el diagnóstico de trombocitopenia con la lámina.

Método de Duke (1910)

Fundamento: Al producirse una pequeña herida en el lóbulo de la oreja se desencadenan mecanismos vasculares (vasoconstricción) y plaquetarios, para producir un tapón hemostático primario que permite el cese del sangramiento, midiéndose el tiempo transcurrido entre la punción y la detención del sangramiento.

Valores de referencia: De 1 a 3 minutos.

Variaciones patológicas:

Prolongado en:



- Trombocitopenias severas (no guarda relación con la cifra de plaquetas)
- Trastornos cualitativos plaquetarios
- Trastornos o defectos vasculares (poco sensible para el diagnóstico de la fragilidad capilar)
- Deficiencia de los factores plasmáticos Von Willebrand y fibrinógeno.
- Para el diagnóstico de trastornos plaquetarios cualitativos o del déficit de factor von Willebrand

Método de Ivy.

Fundamento: Después de colocar un esfigmomanómetro en el brazo a una presión de 40 mmHg se realiza una herida estándar en la piel del antebrazo y se mide el tiempo que transcurre hasta que cesa el sangramiento producido. El método de Ivy es recomendado como método de elección, ya que se puede estandarizar la presión capilar y porque la extensión del área permite efectuar pruebas múltiples y repetidas.

Valores de referencia: Hasta 5 minutos.

Variaciones patológicas: El Tiempo de Sangramiento por el método de Ivy puede encontrarse prolongado en:

- ~ Trombocitopenias severas (no guarda relación con la cifra de plaquetas).
- ~ Trastornos cualitativos plaquetarios.
- ~ Trastornos o defectos vasculares (poco sensible para el diagnóstico de la fragilidad capilar).
- ~ Deficiencia de los factores plasmáticos von Willebrand y fibrinógeno

Tiempo de coagulación de la sangre total.

Es una prueba inexacta y poco sensible. Se prolonga solamente cuando la deficiencia de estos factores es profunda, menos del 1 % de sus valores normales, el tiempo de coagulación no se alarga de modo significativo, los problemas de una gravedad ligera o mediana no son detectados con esta prueba. Un tiempo de coagulación anormalmente prolongado puede reflejar también la



presencia de inhibidores intrínsecos o extrínsecos de la coagulación sanguínea, de los cuales el más común es la heparina administrada terapéuticamente. La heparina prolonga el tiempo de coagulación, por lo que esta prueba se utiliza frecuentemente para controlar el tratamiento.

Método de Lee White (1913).

Fundamento: Esta técnica mide el tiempo que demora la sangre en coagularse después de ser extraída del árbol circulatorio y situada en un tubo de cristal en condiciones determinadas.

Valores de referencia: Los valores normales oscilan entre 5 y 10 minutos.

Variaciones patológicas: El tiempo se prolonga en:

- Déficit de factores plasmáticos de la coagulación de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII) y de la vía común (I, II, V, X), como ocurre en trastornos congénitos como las hemofilias o adquiridos como las enfermedades hepáticas o la coagulación intravascular diseminada (CID). El resultado se altera solo cuando la concentración del factor (o de los factores) implicado (s) es muy baja.
- Cuando existen inhibidores circulantes.
- En el tratamiento anticoagulante con heparina.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) evalúa la llamada **vía extrínseca** de la coagulación (factores VII, X, V, II y fibrinógeno). Además, es usado para monitorear pacientes con terapéutica anticoagulante oral. Es el tiempo que tarda en formarse un coágulo cuando se le añade tromboplastina exógena (factor tisular) y calcio al plasma citratado pobre en plaquetas. Se utiliza para estudiar la fase 2 y refleja sólo los factores de la vía extrínseca y común. Normalmente varía entre 11,5 y 14 segundos. Debe llevarse a cabo antes de 2 horas de haberse realizado la extracción de sangre.



Método de Quick

Fundamento: Cuando al plasma (obtenido de sangre citratada) se le agrega tromboplastina tisular y calcio se desencadenan las reacciones de la vía extrínseca de la coagulación, que provocan la conversión de la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa) que a su vez transformará al fibrinógeno en fibrina.

Valores de referencia: El tiempo del paciente no debe de tener más de 3 segundos por encima del control. Razón Normalizada Internacional (RNI): En pacientes con terapia estabilizada con anticoagulantes orales, la RNI debe estar de 2,0 a 3,0 excepto en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas donde el RNI debe estar de 2,5 a 3,5.

Variaciones patológicas:

Prolongado:

-Déficit de factores que intervienen en la fase extrínseca de la coagulación (I, II, V, VII, X), especialmente en enfermedades hepáticas y en la coagulación intravascular diseminada.

- Inhibidores específicos o de interferencia.
- Tratamiento con anticoagulantes orales (dicumarínicos).

Prueba mixta: Cuando el PT o el TPTK están prolongados hay que corregir con plasma normal, se añade plasma normal al plasma del paciente en cantidades iguales y se determina el TP o el TPTK de la mezcla. Si el resultado es normal (es decir, que se corrige el resultado anormal del paciente) es que hay un déficit de factores. En cambio, si el TP o el TPTK de la mezcla sigue siendo prolongado, es que hay un inhibidor.

Conteo de plaquetas

-Puede medirse mediante métodos manuales, semiautomatizados o automatizados.



-La manera más rápida y sencilla, pero menos exacta, de valorar el número de plaquetas, es examinar una extensión de sangre coloreada con Giemsa. Tiene la ventaja de mostrar el tamaño y morfología de las plaquetas, pero el inconveniente de que la desigual distribución en el frotis teñido puede producir diferencias en la concentración de las plaquetas.

-Método de brecher y cronkite (1950).

Fundamento: La sangre es mezclada con Oxalato de Amonio al 1%, que destruye o lisa los eritrocitos y diluye los leucocitos y trombocitos, facilitando la observación microscópica de los últimos, así como su conteo en la cámara de Neubauer.

Valores de referencia: 150 – 450 x 10⁹/L

Conflicto de intereses

Los autores no manifiestan presentar conflicto de intereses

Contribución de los autores

Conceptualización: Yusimí Gonzales Álvarez, Adialys Alemán Zamora.

Investigación: Yusimí Gonzales Álvarez, Adialys Alemán Zamora, Yaniris Moya Pérez, Marcos Chaviano Carballea.

Metodología: Madyaret Águila Carbelo, Yaniris Moya Pérez, Carmen Xiomara Moré Chang.

Redacción revisión y edición final: Yusimí Gonzales Álvarez, Marcos Chaviano Carballea, Yaniris Moya Pérez, Carmen Xiomara Moré Chang.

