



**Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS):**

**Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias en edad fértil**

Fecha de realización: 22 de enero de 2018

**Autor/es**

Silvia Clelia Chaves; Verónica Laura Sanguine

**Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria**

Contacto: [dnccsyrs@gmail.com](mailto:dnccsyrs@gmail.com)

**Contexto**

**Introducción al problema**

**Condición de salud:**

El embarazo se caracteriza por ser un estado protrombótico, con aumento del potencial procoagulante, disminución de la actividad anticoagulante y de la actividad fibrinolítica. A esto se le suma la estasis venosa de miembros inferiores por compresión del útero sobre los grandes vasos venosos pelvianos, aumento de la capacitancia venosa, aumento de la resistencia a la insulina y del perfil lipídico protrombótico. (1)

Existe asociación entre la trombofilia y la ocurrencia de trombosis venosa profunda. Adicionalmente, las trombofilias tanto hereditarias como adquiridas se han asociado a resultados adversos en los embarazos, tales como abortos espontáneos, muerte fetal tardía, preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y desprendimiento placentario.

**Trombofilias hereditarias:**

Las trombofilias hereditarias más frecuentes en la población caucásica son la mutación del factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina (PGM), las cuales en conjunto constituyen el 50-60% de los casos. Los defectos de la proteína C, proteína S y antitrombina explican la mayoría de los casos restantes (1)

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

Existen mutaciones de otros genes de factores de la coagulación tales como el gen promotor del PAI-1 pero su relación con la ocurrencia de TVP y complicaciones en el embarazo no es clara. La condición homocigota para los polimorfismos MTHFR (C677T, 1298C) si bien es una causa relativamente común de elevaciones moderadas de los niveles plasmáticos de homocisteína, no parece incrementar el riesgo de TVP en mujeres embarazadas o de resultados adversos en el embarazo (1) (2).

Del mismo modo, los polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y de la lipoproteína a, si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombotica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia hereditaria y complicaciones obstétricas según lo expresado en el consenso de FASGO 2015(3)

Si bien la elevación de la actividad del factor VIII constituye un factor de riesgo protrombótico, la interpretación de sus niveles durante el embarazo con respecto al riesgo de trombosis no se ha establecido. (1)

Las características principales de las condiciones más frecuentes y su repercusión durante el embarazo se presentan a continuación:

- Mutación del factor V de Leiden. Puede ser homocigota o heterocigota. En el caso de pacientes con la forma heterocigota, la presencia de la mutación incrementa apenas el riesgo de trombosis en el embarazo (5 a 12 en 1000 embarazos). Sin embargo la existencia de antecedentes personales o de familiares de primer grado de evento tromboembólico, asociada a la presencia de la mutación produce un incremento de este riesgo a 10%. En el caso de mujeres con la forma homocigota sin antecedentes personales, el riesgo es de 1 a 2%, mientras que aquellas con antecedentes personales de tromboembolismo el mismo asciende a 17%.

Protrombina G20210A es una mutación puntual que, al igual que el factor V de Leiden, se asocia a mayor riesgo de eventos tromboembólicos cuando se encuentra presente junto con antecedentes personales de tromboembolismo.

- Deficiencia de proteína C: Su deficiencia en el embarazo se asoció a un riesgo de 2 a 3 % de complicaciones.

- Deficiencia de proteína S: el riesgo de eventos tromboembólicos en el embarazo cuando se encuentra presente esta mutación en pacientes con antecedentes familiares de trombosis es de 6 a 7%.



- Deficiencia de antitrombina: Es un conjunto de más de 250 mutaciones que reducen o anulan la actividad de la antitrombina. Su prevalencia es baja (1 en 2500 pacientes). En personas no embarazadas su presencia aumenta el riesgo de trombosis 25 veces. En mujeres embarazadas el riesgo es mayor, sin embargo también se ve influenciado por la existencia de antecedentes personales y familiares de trombosis.

- Mutaciones de la Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR): Es una mutación más frecuente que las anteriores. Sin embargo su presencia no se ha asociado a aumento del riesgo de trombosis en personas no embarazadas ni en mujeres embarazadas. (1)

#### Trombofilias adquiridas

El trastorno más frecuente dentro de este grupo es el Síndrome Antifosfolipídico (SAP), que es un desorden de naturaleza autoinmune, definido por la presencia de ciertas características clínicas y niveles definidos de ciertos autoanticuerpos. Es una condición más frecuente en mujeres (70% de las pacientes son mujeres), por lo que su prevalencia en mujeres en edad fértil es relativamente alta. Los anticuerpos antifosfolipídicos que se utilizan para el diagnóstico de SAP son: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti B2 glicoproteína 1.

Se estima que el riesgo de trombosis en mujeres que presentan SAP es de 5 a 12% en el embarazo o puerperio. (4)

La detección y manejo de las trombofilias como factor de riesgo para resultados adversos en el embarazo presenta controversias. A continuación se revisa la evidencia disponible en guías internacionales, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas.

#### **Preguntas de investigación:**

*- La presencia de trombofilias en mujeres en edad fértil sin antecedentes de eventos tromboembólicos o resultados obstétricos adversos, se asocia a mayor riesgo de complicaciones obstétricas o eventos tromboembólicos maternos?*

*-El testeo rutinario y posterior tratamiento anticoagulante de trombofilias en mujeres sin factores de riesgo, se asocia a menor ocurrencia de resultados obstétricos desfavorables sin aumento significativo de complicaciones relacionadas al tratamiento?*

#### **Definiciones operativas empleadas en el presente informe:**

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



- Trombofilia: tendencia anormal a la trombosis. (3) No se considera una enfermedad como tal, sino un factor de riesgo. (5)
- Pérdida temprana de un embarazo (Aborto): hasta la semana 10 de gestación. (3)
- Aborto recurrente: 3 o más pérdidas de embarazos tempranos, menores a 10 semanas. (6)
- Pérdida tardía del embarazo: a partir de la semana 10 de gestación. (3)
- Complicación obstétrica: incluye a las siguientes condiciones: preeclampsia severa o eclampsia antes de la semana 34, restricción severa del crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (denominado también en la literatura abruptio placentae) (3)

Preeclampsia: hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg de comienzo posterior a la semana 20 de gestación medido en dos ocasiones diferentes, en una mujer previamente normotensa, con la presencia de proteinuria de comienzo posterior a la semana 20 de gestación. (7)

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino: peso al nacer en el percentilo menor a 10 para la edad gestacional. (7)

Desprendimiento placentario (Abruptio placentae) complicación grave en el embarazo, en la que la placenta se separa del útero. El diagnóstico es clínico (dolor uterino, sangrado vaginal y sufrimiento fetal que requiere terminación urgente del embarazo) y por examinación directa de la placenta. (7)

### Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda no sistemática de la evidencia para responder a los interrogantes clínicos. Los sitios de búsqueda incluyeron bases de datos electrónicas (PUBMED, Cochrane library, TripDatabase, Epistemonikos), Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica y sumarios electrónicos de alta calidad. Se recuperó adicionalmente información relevante proveniente de las citas de los trabajos encontrados mediante la estrategia inicial.

Se utilizaron como criterios de inclusión estudios de investigación secundarios (Guías de Práctica Clínica y Consensos de Sociedades Científicas, Revisiones Sistemáticas,

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) que analizaran información sobre métodos diagnósticos y/o tratamiento de las trombofilias; complicaciones obstétricas y maternas tanto de la patología como de su tratamiento.

La estrategia de búsqueda empleada incluyó distintas combinaciones de las palabras clave: “thrombophilia”, “pregnancy”, “pregnancy loss”, “recurrent miscarriage”, “diagnosis”, “venous deep thrombosis”, “LMWH”, “treatment”, “effectiveness”,

### Estudios encontrados e Interpretación de los resultados

Se seleccionaron 10 estudios considerados pertinentes. Los resultados se resumen a continuación:

#### **Sobre a quiénes se debe estudiar:**

##### Trombofilias hereditarias en el embarazo:

**American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG- 2013:** Recomiendan limitar los estudios diagnósticos solamente cuando sus resultados impliquen una alteración de la conducta posterior, y en aquellas pacientes que no presenten otras condiciones que representen indicación de tratamiento, debido a que no se puede realizar una asociación causal definitiva entre las trombofilias hereditarias y resultados adversos en el embarazo, debido a que la mayoría de los estudios son pequeños, del tipo de casos y controles y estudios de cohorte en poblaciones pequeñas y heterogéneas, y que presentan resultados contradictorios entre sí. Los estudios de cohortes y de casos y controles no permiten, por definición, establecer asociaciones causales. Las recomendaciones se elaboraron mediante consenso de expertos. Dentro del grupo que merece ser estudiado se encuentran las siguientes situaciones clínicas:

Pacientes que presentan antecedente personal de evento tromboembólico asociado a una fractura, cirugía o inmovilización prolongada. En este grupo poblacional el riesgo de recurrencia de evento tromboembólico durante un embarazo tiene un OR de 6.5, con un IC95% de 0.8 a 56.3. Pacientes que tengan un familiar de primer grado (padres o hermanos) con antecedentes de riesgo elevado para trombofilias. En todas las otras situaciones clínicas NO recomiendan el tamizaje diagnóstico de rutina. (1)

Esto coincide con las **Guías británicas del año 2010 (British Journal of Haematology 2010)** se recomienda evaluar para riesgo de trombosis venosa asociada al embarazo a las mujeres de acuerdo a la presencia de factores de riesgo clínicos. La mayoría de las

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



mujeres que hayan tenido antecedentes de trombosis venosa sin una causa aparente, embarazo o trombosis asociada a anticonceptivos hormonales son candidatas a recibir trombopprofilaxis basado en el riesgo clínico, por lo que no es necesario que se realicen las pruebas de detección de trombofilias hereditarias. Las mujeres que tengan antecedente de evento tromboembólico con una causa aparente (cirugía o trauma mayor) no requieren habitualmente testeo ni tratamiento. (8)

Recomendaciones equivalentes fueron halladas en las **Guías de la Sociedad Italiana de Hemostasia y trombosis**: No se sugiere tamizaje para trombofilia en mujeres asintomáticas sin historia familiar de trombosis venosa profunda. El riesgo global para trombosis venosa profunda o complicaciones obstétricas es en general bajo, por lo tanto no hay indicación clara de realizar pruebas de tamizaje masivas para trombofilia. El riesgo absoluto de TVP en mujeres portadoras de una mutación del Factor V de Leiden es de aprox el 0.8%, y el riesgo absoluto de complicaciones obstétricas es aún menor.

Se sugiere el tamizaje diagnóstico para trombofilia en mujeres asintomáticas que tengan antecedentes familiares de TVP. No se sugiere el tamizaje diagnóstico para trombofilia en mujeres asintomáticas que tengan antecedentes familiares de complicaciones obstétricas. Se carece de evidencia para recomendar el testeo en mujeres con historia familiar de TVP o de antecedentes obstétricos adversos porque no hay estudios adecuados. De todas formas dada la asociación que existe entre trombofilia y TVP el panel de expertos consideró potencialmente útil la realización de las pruebas diagnósticas en mujeres con antecedentes familiares de TVP, con el fin de identificar aquellas mujeres con trombofilias severas.

Se sugiere el testeo en mujeres asintomáticas con antecedente familiar de trombofilia hereditaria, por lo menos mediante los dos factores más comunes: V de Leiden y mutación de protrombina. Se sugiere el testeo en mujeres con antecedentes personales de TVP. Aunque existe controversia sobre si la presencia de mutaciones aumenta el riesgo en mujeres que ya padecieron un episodio de TVP, (el riesgo está dado por el antecedente per se, no por la trombofilia) y ya tienen indicación de anticoagulación, porque el riesgo de recurrencia es alto, el panel de expertos consideró útil realizar las pruebas diagnósticas. (9)

#### Trombofilia adquirida- Síndrome antifosfolípido :

**American College of Obstetricians and Gynecologists 2012:** El testeo para detección de anticuerpos antifosfolípidos debería realizarse en mujeres con antecedente de pérdida de un embarazo en el segundo o tercer trimestre, pérdida de tres o más embarazos en el primer trimestre, mujeres que hayan tenido antecedente de tromboembolismo clínico

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



arterial o venoso sin otra causa aparente, y eventos trombóticos arteriales o venosos en el embarazo. Aunque muchos expertos consideran que la preeclampsia severa y la insuficiencia placentaria de comienzo temprano en el embarazo solicitan los estudios para detección de trombofilias, no existe evidencia suficiente para avalar esta conducta, ni evidencia de mejora de resultados en los embarazos posteriores por diagnosticar y tratar estas condiciones médicas. (4)

También en las **Guías de la Sociedad Italiana de hemostasia y trombosis** recomiendan, en mujeres con antecedentes obstétricos adversos realizar pruebas diagnósticas para Síndrome antifosfolipídico en mujeres que hayan tenido pérdidas recurrentes de embarazos, muerte fetal intrauterina inexplicada, también en mujeres con antecedente de preeclampsia, desprendimiento de placenta, síndrome HELLP, restricción de crecimiento intrauterino. En mujeres con pérdidas recurrentes de embarazos se recomienda la realización de pruebas diagnósticas para SAF: anticuerpos antifosfolípidos. (9)

En el **Consenso de FASGO de 2015** las recomendaciones siguen el mismo sentido que en los artículos previos, mencionándose los criterios clínicos de diagnóstico de SAF: *Morbilidad Obstétrica*: Uno o más pérdidas de embarazo >10 semanas de gestación, de fetos morfológicamente normales documentado por ultrasonido o por examen directo del feto. Uno o más nacimientos prematuros <34 semanas de gestación, de neonatos morfológicamente normales debido a pre-eclampsia o eclampsia severa o insuficiencia placentaria severa (peso de placenta Percentilo < 10 y/o infartos placentarios afectando >20% de la placenta). Tres o más abortos tempranos <10 semanas de gestación, excluyendo causas maternas anatómicas u hormonales y causas paternas y maternas cromosómicas. Y *Trombosis vascular materna*: Uno o más episodios de trombosis arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imágenes o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial). (3)

#### Relación de trombofilias con las fallas de las técnicas de reproducción asistida:

Existen múltiples estudios que han intentado aclarar la asociación entre trombofilias y falla implantacional en ciclos de IVF, sin embargo estos estudios carecen de homogeneidad en cuanto los grupos de estudio, ya que algunos no hacen diferencia respecto al número de ciclos fallidos, otros no separan según la causa que motiva la terapia de reproducción asistida y ninguno menciona si la transferencia se realiza con embriones congelados o frescos. Los autores compararon los grupos de pacientes con múltiples fallas en ciclos de IVF/ICSI, y observaron una mayor prevalencia de trombofilias aisladas o combinadas en este grupo y sobretodo cuando la indicación del ciclo de tratamiento fue infertilidad de

causa desconocida. Es por esto que consideraron adecuado el estudio de trombofilias en el grupo de pacientes con 3 o más fallas en ciclos de IVF. (5)

**Sobre qué estudios solicitar:**

**Trombofilias hereditarias:**

**American College of Obstetricians and Gynecologists 2013:** incluyen la mutación del factor V de Leiden, la mutación de la protrombina G20210A, la deficiencia de proteína C, la de proteína S y la de antitrombina. Siempre que sea posible recomiendan no realizar la evaluación durante el embarazo o cercano a un evento tromboembólico (intervalo de por lo menos 6 semanas), y en pacientes que no estén bajo tratamiento anticoagulante ni recibiendo terapia hormonal. (ACOG 2013 inherited thrombophilias in pregnancy) (1)

**Guías de la Sociedad Italiana de hemostasia y trombosis :** No hay evidencia suficiente para demostrar asociación entre complicaciones en el embarazo y la presencia de las siguientes pruebas de laboratorio: nivel de factor VIII, IX, XI y XII, polimorfismos del Factor XIII, MTHFR, genes PAI-1 y polimorfismos del factor V o II, genes diferentes del factor V de Leiden o protrombina. (9)

Estas mismas conclusiones fueron reflejadas en el **Consenso de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetrica (FASGO)** del año 2015:

Estudios a solicitar ante determinadas situaciones obstétricas: - Resistencia a la Proteína C activada (RPCA)/ -Factor V Leiden (FVL)-si la RPCA está alterada. -Protrombina G20210A. -Proteína S Libre. -Proteína C. -Antitrombina.

Sobre qué NO se recomienda, también este consenso llega a conclusiones similares que en la bibliografía mencionada: No se recomienda solicitar, ante complicaciones obstétricas: Polimorfismo 4G/5G del PAI-1, - Variante termolábil MTHFR-C677T, - Polimorfismos asociados a grupo sanguíneo, Homocisteína plasmática, Prueba de respuesta fibrinolítica ante La isquemia (Lisis de euglobulinas pre y post isquemia), Factores de la coagulación como VIII, IX, XI. Y agregan :“Existen ciertas variantes genéticas, como el polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G), la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el polimorfismo asociado al grupo sanguíneo no 0 (grupo sanguíneo AB0), polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y de la lipoproteína (a), que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique

incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia hereditaria y complicaciones obstétricas”. (3)

Se encontró un Informe de **Evaluación de Tecnología Sanitaria del ICES**, con la misma recomendación en relación a la utilidad de solicitar uno de los estudios específicos: “No existe evidencia suficiente que avale la asociación del polimorfismo del gen PAI 4G/5G con aborto recurrente. Los resultados obtenidos en los estudios son discordantes.

Algunos estudios sugieren que la coexistencia de genotipo homocigota 4G/4G con otros factores que también elevan los niveles plasmáticos de PAI-1 podría estar asociado a un mayor riesgo de pérdida del embarazo. Por otro lado no existe ninguna intervención terapéutica que se haya evaluado específicamente para este subgrupo de pacientes. Por lo expuesto anteriormente, existe evidencia insuficiente para avalar el testeo del polimorfismo del gen PAI 4G/5G como parte de la evaluación de pacientes con aborto recurrente”. (2)

#### Trombofilias adquiridas. Síndrome antifosfolipídico (SAF):

La bibliografía hallada coincide en la utilidad de : Anti-βeta-2-Glicoproteína-1: Ig M / IgG; Anticardiolipinas Ig M / Ig G y Anticoagulante lúcido como pruebas diagnósticas. Se debe aclarar que el diagnóstico de SAF requiere que se cumplan los criterios clínicos y de laboratorio de SAF, no siendo los resultados de laboratorio aislados suficientes para el diagnóstico de esta condición. (3) (4)

#### **Sobre la efectividad del tratamiento anticoagulante:**

Se incluyen dos revisiones sistemáticas sobre efectividad del tratamiento anticoagulante:

En la realizada por Skeith y cols: A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia , se incluyeron 8 ensayos clínicos randomizados controlados (ECCA) con un total de 483 pacientes, que comparan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) con no usarla, en pacientes que tuvieran diagnóstico de trombofilia y antecedente de una pérdida de embarazo tardía (luego de las 10 semanas) o dos tempranas (antes de las 10 semanas). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recién nacidos vivos en las ramas con y sin HBPM: Riesgo Relativo (RR): 0.81 (IC95% 0.55 a 1.19). La heterogeneidad del análisis cuantitativo fue alta (I2 91,9%) por lo tanto los autores decidieron realizar un análisis de sensibilidad con el criterio de ensayo multicéntrico o de un solo centro. El resultado al combinar los datos de los estudios multicéntricos fue no significativo: RR, 1.04; 95% CI, 0.93-1.16; con un descenso notorio de la heterogeneidad estadística: I2= 12.9%. El análisis del subgrupo de mujeres que presentaron pérdidas

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



tardías de los embarazos la diferencia entre las ramas no fue significativa: (RR, 0.81; 95% CI, 0.38-1.72;) , con una heterogeneidad alta  $I^2 = 95.3\%$ . Nuevamente se decidió realizar un análisis de sensibilidad combinando los datos solamente de los estudios multicéntricos redujo la heterogeneidad sin cambiar los resultados (RR, 1.12; 95% CI, 0.97-1.30 con un  $I^2 = 0\%$ . (6)

La otra fue una **Revisión sistemática de la Colaboación Cochrane del año 2014**. En esta revisión incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con un total de 2592 pacientes, en donde comparaban el tratamiento trombotrófico de alguna forma (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular) con no tratamiento o placebo. No se detectó diferencia significativa para los puntos finales Trombosis venosa profunda ni Tromboembolismo pulmonar maternos, RR 0.33; IC95% 0.04 a 2.99 (dos estudios, 56 mujeres) con tratamiento versus no tratamiento, ni cuando compararon HBPM vs heparina no fraccionada: RR 0.47; IC95% 0.09 a 2.49 (cuatro estudios, 404 mujeres). En esta revisión se llegó a la conclusión de que la evidencia para guiar la toma de decisiones en cuanto a la efectividad del tratamiento anticoagulante en mujeres que recibieron diagnóstico de trombofilias es insuficiente. Se recalca la necesidad de que se lleven a cabo estudios controlados aleatorizados diseñados con el poder adecuado como para poder detectar diferencias entre los grupos, si las hubiere. (10)

#### **Sobre la seguridad del tratamiento anticoagulante:**

Los episodios de sangrado (incluyendo hematomas del sitio de inyección mayores a 2 cm, sangrado durante el parto u otros sangrados) fueron menores con HBPM en comparación con heparina no fraccionada: RR 0.28; IC95% 0.15 a 0.53. (en un estudio no hubo diferencias en el sangrado al momento del parto). Se describen otros eventos adversos no suficientes como para abandonar el tratamiento: hematomas pequeños en el sitio de inyección, reacciones alérgicas) que también fueron menores en los grupos que recibieron HBPM que en los que recibieron heparina no fraccionada. En esta revisión se llegó a la conclusión de que la evidencia para guiar la toma de decisiones en cuanto a la seguridad del tratamiento anticoagulante en mujeres que recibieron diagnóstico de trombofilias es insuficiente, y que si bien el riesgo parece ser menor con HBPM que con heparina no fraccionada, no son tratamientos exentos de riesgo de sangrado materno o de alteraciones fetales por la acción farmacológica. Se requieren estudios diseñados adecuadamente para detectar estos efectos. (10)

#### **Comentarios/ Conclusiones**

Existe evidencia escasa sobre cuatro puntos relevantes: si la presencia de trombofilias hereditarias y/o adquiridas se asocia con resultados adversos en los embarazos, qué Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



subgrupo de pacientes es el que se puede beneficiar con la realización de pruebas de diagnóstico, si el tratamiento anticoagulante que se indica a partir de este diagnóstico mejora los resultados en salud de los embarazos; y si el tratamiento anticoagulante es razonablemente seguro para su indicación en las mujeres que reciban el diagnóstico de trombofilias.

Estas preguntas no quedan respondidas con suficiente confianza a partir de este informe ultrarrápido, en donde no fue posible realizar una búsqueda exhaustiva ni sistemática de evidencia. Por otro lado, la calidad de la evidencia no fue evaluada de manera formal debido a la necesidad de una respuesta en un lapso breve de tiempo. Sin embargo se puede afirmar que, por el diseño de los estudios incluidos, es para la mayoría de los casos, baja.

El punto en el que más coincidencia se encuentra es que las pruebas diagnósticas deben ser limitadas a un grupo seleccionado de pacientes (historia personal de aborto recurrente, de eventos tromboembólicos, o historia familiar de primer grado), y no deben ser solicitadas de rutina a mujeres en edad fértil, ni a mujeres con un antecedente de aborto, ni a mujeres que tengan hasta dos intentos de fertilización asistida fallidos.

Y aún en estos grupos seleccionados el tratamiento posterior con anticoagulación se encuentra cuestionado. En caso de trombofilias hereditarias, el tratamiento con heparina de bajo peso molecular no mostró mejorar la tasa de nacidos vivos en comparación con pacientes que no recibieron HBPM. En cambio en el caso de Síndrome antifosfolipídico los estudios sí mostraron mejores resultados en cuanto a tasa de nacidos vivos en mujeres que recibieron HBPM en comparación con las que no lo recibieron. Todos los estudios en los que se basa este efecto fueron de bajo número de participantes, por los que estos datos deben interpretarse con cautela.

Sobre cuáles son los estudios que deberían solicitarse, no se observa concordancia entre los hallados en las recomendaciones nacionales e internacionales y los propuestos en el artículo 6 del proyecto de ley recibido. Se efectuó una búsqueda sobre cada uno de los métodos mencionados en el artículo 6. Para ninguno de ellos se encontró recomendación a favor de incluirlos. La mayoría de los trabajos incluidos coincide en recomendar como pruebas diagnósticas al factor V de Leiden y a la mutación del gen de la protrombina en caso de trombofilias hereditarias; y a los anticuerpos antifosfolipídicos en el caso de trombofilias adquiridas.

**Debido a la relevancia de este tema en relación a su impacto en el sistema de salud, a que existen estudios heterogéneos con resultados contradictorios, y a que la evidencia es de calidad incierta, se recomienda complementar esta revisión rápida**

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



con la elaboración de Recomendaciones basadas en evidencia, a través de un Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria y/o una Guía de Práctica Clínica, que incluyan la valoración de la calidad de la evidencia existente y síntesis cuantitativa de los datos hallados.

### Referencias Bibliográficas

1. Lockwood C, Wendel G, Silverman N: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Practice bulletin. ACOG. Vol 122 (3); 2013.
2. Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, García Martí S, Glujovsky D, López A y cols: Utilidad del testeo del polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno 4G/5G para el aborto recurrente. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 74, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2006.
3. De Larrañaga G, Bolat H, Grede M, Grand B, Voto L: Trombofilia en edad reproductiva. Consenso de expertos. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. 2015. Disponible en <http://www.fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/consensos>. Último acceso 21 de enero de 2018.
4. Branch W, Holmgren C, Goldberg J: Antiphospholipid Syndrome. ACOG. Vol Vol 120 (6); 2012.
5. Leiva J, Pons A, Rencoret G, Aguilera S, Quiroz L, Barrera C et al: Rol de las trombofilias en infertilidad: Juegan un rol?. Rev. Med. Clin. Condes - 2010; 21(3) 424 – 431.
6. Skeith L, Carrier M, Kajaa R, Martinelli I, Petroff D, Schleubner E: A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia (Blood. 2016;127(13):1650-1655)
7. de Jong, Quenby S, Bloemenkamp K, Braams- Lisman B, de Bruin J, Coomarasamy A: ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015; (16):208.
8. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S, et al: Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilias. British Journal of Haematology 2010; (149): 209–220.
9. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni E et al: Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thrombosis Research 2009; (124): e19–e25.

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



10. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis L, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; Issue 2.

## Anexos

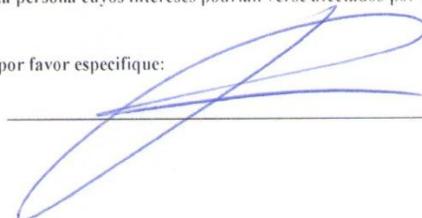
---

### Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, Verónica Sanguine (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

  
\_\_\_\_\_ (firma)

----22/01/2018-----

(fecha)

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



Yo, \_\_\_\_\_ Clelia Chaves \_\_\_\_\_ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

\_\_\_\_\_ (firma)

-----22/01/2018\_\_\_\_\_

(fecha)

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.