



**Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 699**

**Profilaxis rutinaria de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en mujeres obesas embarazadas**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

**Profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en mujeres obesas embarazadas con otros factores de riesgo**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en mujeres obesas embarazadas**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 699, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir acerca de la efectividad y seguridad del uso de heparina de bajo peso molecular en forma profiláctica rutinaria para enfermedad tromboembólica en mujeres obesas durante el embarazo.

Evidencia de moderada calidad proveniente de pacientes no gestantes sugiere que el uso de heparina de bajo peso molecular en mujeres embarazadas obesas que además presenten otros factores de riesgo podría ser efectiva para la profilaxis de enfermedad tromboembólica.

Las guías de práctica clínica relevadas recomiendan el uso de una escala de riesgo, para decidir la profilaxis de enfermedad tromboembólica durante el embarazo y el puerperio. Estas guías consideran que si bien la obesidad es un factor de riesgo, su sola presencia no implica la indicación de profilaxis durante el embarazo, sino cuando se encuentra asociada a otros factores de riesgo como tabaquismo, inmovilización o insuficiencia venosa de miembros inferiores. De esta manera se determina la indicación de profilaxis y el momento de inicio de la misma. En el caso de la embarazada que presenta obesidad grado III (índice de masa corporal mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>) se recomienda la profilaxis con heparina de bajo peso molecular independientemente de la presencia de otros factores, durante diez días luego del parto.

Los financiadores de salud relevados no brindan cobertura de profilaxis de enfermedad tromboembólica en forma rutinaria a mujeres obesas embarazadas. No se encontraron estudios de costo-efectividad.

## THROMBOEMBOLIC DISEASE PROPHYLAXIS WITH LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN IN OBESE PREGNANT WOMEN

### CONCLUSIONS

Very low-quality evidence does not allow drawing conclusions on the effectiveness and safety of using routine thromboembolic disease prophylaxis with low-molecular-weight heparin in obese pregnant women.

Moderate-quality evidence from non-pregnant patients suggests that using low-molecular-weight heparin in obese pregnant women who also have other risk factors might be effective as thromboembolic disease prophylaxis.

The clinical practice guidelines surveyed recommend using a risk scale to decide administering thromboembolic disease prophylaxis during pregnancy and puerperium. These guidelines consider that, although obesity is a risk factor, its presence is not enough to indicate prophylaxis during pregnancy; only when it is associated to other risk factors such as smoking, immobilization, or venous insufficiency of the lower extremities. This way, prophylaxis and time to start is decided. For pregnant women who have Grade III obesity (body mass index over 40 kg/m<sup>2</sup>) low-molecular-weight heparin prophylaxis is recommended regardless of other risk factors for ten days after delivery.

The health sponsors surveyed do not cover routine thromboembolic disease prophylaxis in obese pregnant women. No cost-effectiveness studies have been found.

**To cite this document in English:** Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Thromboembolic disease prophylaxis with low-molecular-weight heparin in obese pregnant women.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 699, Buenos Aires, Argentina. December 2018. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

El embarazo y el puerperio son factores de riesgo para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, que en conjunto se denominan enfermedad tromboembólica. La incidencia de esta patología en embarazadas se estima en 1–2/1.000 embarazos. Se cree que este riesgo se debe a la estasis venosa de las extremidades inferiores y al estado de hipercoagulabilidad que se produce durante el embarazo. La incidencia de enfermedad tromboembólica aumenta a lo largo del embarazo, pero es más alta durante el período posparto. La necesidad de profilaxis debe evaluarse tanto antes del parto como en el período posparto. Los factores que pueden aumentar el riesgo incluyen la obesidad, una historia previa de enfermedad tromboembólica, la internación, el parto por cesárea y la presencia de una trombofilia hereditaria (la mutación del factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina, o deficiencias de antitrombina III, proteína C o proteína S).<sup>1,2</sup>

La obesidad se encuentra entre los factores de riesgo más frecuentes, aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda durante el embarazo (especialmente el tercer trimestre) y el puerperio con un odds ratio ajustado (OR) de 5,3 (IC 95% 2,1–13,5).<sup>2</sup>

La profilaxis de la enfermedad tromboembólica puede ser farmacológica (es decir, anticoagulación) o mecánica (por ejemplo, dispositivos de compresión neumática intermitente o medias de compresión graduadas). La elección del anticoagulante debe tener en cuenta la seguridad fetal y los factores relacionados con el parto (por ejemplo, inicio impredecible del parto, uso de anestesia peridural) por lo que habitualmente se utilizan heparinas dado que no atraviesan la membrana hemato-placentaria y no tienen efecto teratogénico. La heparina de bajo peso molecular se considera estándar de cuidado, excepto en el caso de pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina menor a 30 ml/min) dado que el metabolismo de la heparina de bajo peso molecular es exclusivamente renal, mientras que en el caso de la heparina no fraccionada es renal y hepático.<sup>1</sup>

Se plantea el uso de heparina de bajo peso molecular para profilaxis de enfermedad tromboembólica durante el embarazo en mujeres obesas.

## 2. Tecnología

La heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada potencian la actividad de la antitrombina, reducen la formación de trombos y mejoran la fibrinólisis.<sup>2</sup>

La anticoagulación con dosis profilácticas se refiere al uso de dosis bajas de anticoagulantes (p. Ej., enoxaparina 40 mg por vía subcutánea una vez al día; nadroparina 2.850 unidades por vía subcutánea una vez al día), cuyo objetivo es reducir el riesgo de tromboembolismo minimizando complicaciones hemorrágicas.<sup>1,3</sup>

La dosis terapéutica de anticoagulación se refiere al uso de anticoagulantes en dosis reservadas típicamente para tratamiento de la enfermedad tromboembólica (p. ej., enoxaparina 1 mg / kg por vía subcutánea dos veces al día).<sup>1</sup>

En cuanto a los efectos adversos se incluyen el sangrado, trombocitopenia, y osteoporosis.<sup>1</sup>

El uso de enoxaparina se encuentra aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, Food and Drug Administration) para uso durante el embarazo (categoría B: los estudios de reproducción en animales no han demostrado un riesgo para el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas).<sup>4,5</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de heparina de bajo peso molecular como profilaxis de enfermedad tromboembólica en mujeres obesas embarazadas.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Mujeres obesas embarazadas
<b>Intervención</b>	Heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, nadroparina)
<b>Comparador</b>	No profilaxis. Heparina no fraccionada. Medios mecánicos (compresión venosa, medias elásticas)
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: Mortalidad. Morbilidad. Evento trombotico sintomático y asintomático Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves, hemorragias, complicaciones obstétricas
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron tres RS, cuatro GPC, y siete informes de políticas de cobertura de heparina de bajo peso molecular para profilaxis de enfermedad tromboembólica en embarazadas obesas.

No se encontró evidencia proveniente de ECAs sobre el uso de heparina de bajo peso molecular como profilaxis de enfermedad tromboembólica en embarazadas obesas. Para evaluar la efectividad de la heparina de bajo peso como profilaxis tromboembólica se utilizó evidencia indirecta proveniente de población no gestante.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Yaakob y cols. publicaron en 2010 una RS Cochrane cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del tratamiento anticoagulante en mujeres embarazadas con trombosis venosa profunda. La fecha de búsqueda fue marzo de 2010. Identificaron tres ECAs que no cumplieron con los criterios de inclusión por lo que la revisión concluyó que no había evidencia proveniente de ensayos clínicos.<sup>6</sup>

Greer y cols. publicaron en 2005 una RS cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y la seguridad del uso de heparina de bajo peso molecular en pacientes embarazadas como profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica. Se incluyeron series de casos que incluyeron 2.777 embarazadas, de las cuales 2.176 recibieron heparina de bajo peso molecular durante el embarazo, el resto recibió dicho tratamiento en el periparto o postparto. En cuanto a la efectividad no hubo muertes maternas. La incidencia de enfermedad tromboembólica fue 0,86% (IC 95%: 0,55% - 1,28%) y trombosis arterial (asociada a síndrome antifosfolípido) y 0,50% (IC 95%: 0,28% - 0,84%). En cuanto a la seguridad, hemorragias significativas, generalmente asociadas con causas obstétricas primarias, se observaron en un 1,98% (IC 95%: 1,50% - 2,57%), mientras que reacciones alérgicas se produjeron en un 1,8% (IC 95%: 1,34% - 2,37%), trombocitopenia en un 0,11% (IC 95%: 0,02% - 0,32%) y osteoporosis en un 0,04% (IC 95%: < 0,01%-0,20%).<sup>7</sup>

Zee y cols. publicaron en 2017 una RS acerca del uso de heparina de bajo peso molecular como profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes que sufren inmovilización de miembros inferiores. Se incluyeron ocho ECA, con un total de 3.680 pacientes que sufrieron inmovilización por al menos una semana debido a la lesión en miembros inferiores que requirió la colocación de un yeso o una férula. Entre los pacientes que no recibieron profilaxis se observó una incidencia de trombosis venosa profunda de entre el 4,3% y el 40%. En aquellos pacientes que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de heparina de bajo peso molecular durante la inmovilización, la incidencia de trombosis venosa profunda fue de entre el 0% y el 37% (OR 0,45; IC 95%: 0,33-0,61).<sup>8</sup>

### 5.2 Costos de la tecnología

El costo de la enoxaparina se estima en ARS 150.000 (pesos argentinos noviembre/2018) equivalentes a aproximadamente USD 4.000 (dólares estadounidenses noviembre/2018) para el tratamiento completo para nueve meses de embarazo, mientras que para el tratamiento a partir de la semana 28 se estima en ARS 50.000 equivalentes a USD 1.300 y para el tratamiento de diez días postparto se estima en ARS 5.000 equivalentes a aproximadamente USD 130.<sup>9,10</sup>

El costo del tratamiento con nadroparina se estima en ARS 29.000 equivalentes a aproximadamente USD 760 para el tratamiento completo de nueve meses de embarazo, mientras que para el tratamiento

a partir de la semana 28 se estima en ARS 9.500 equivalentes a USD 250 , y para el tratamiento de diez días postparto se estima en ARS 1.000 equivalentes a USD 25.<sup>9,10</sup>

#### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido publicó una guía de práctica clínica en la cual se recomienda el uso de heparina no fraccionada como profilaxis de enfermedad tromboembólica en embarazadas según una escala de riesgo que se muestra en la tabla 3. También recomienda su uso a partir de la semana 28 de gestación en caso de presentar al menos tres de los siguientes factores de riesgo, o bien desde el primer trimestre en caso de presentar cuatro de los mismos:

- Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Edad mayor a 35 años
- Paridad mayor o igual a 3
- Tabaquismo
- Presencia de várices
- Pre-eclampsia
- Inmovilidad
- Antecedentes familiares en primer grado de enfermedad tromboembólica
- Trombofilia de bajo riesgo
- Fertilización in vitro/reproducción asistida.

El tratamiento anticoagulante se prolonga hasta seis semanas luego del parto.

Se utiliza una escala de riesgo para definir la necesidad de anticoagulación (Tabla 3)

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiador o Institución	País	Año	Profilaxis rutinaria de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en mujeres embarazadas obesas	Profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en mujeres embarazadas obesas con otros factores de riesgo	
Políticas de Cobertura	<b>ARGENTINA</b>						
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>11,12</sup>	Argentina	2004	NM*	NM*	
	<b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>						
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>13</sup>	Brasil	2018	NM	NM	
		Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>14</sup>	Brasil	2018	NM	NM	
		Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>15</sup>	Chile	2016	NM*	NM*	
		POS (#) <sup>16</sup>	Colombia	2018	NM*	NM*	
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2018	NM*	NM*	
		Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>17</sup>	Uruguay	2018	NM*	NM*	
	<b>OTROS PAÍSES</b>						
		Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>18</sup>	Alemania	2018	NM	NM	
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>19</sup>	Australia	2018	NM*	NM*	
		Provincial Funding Summary <sup>20</sup>	Canadá	2018	NM	NM	
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>21</sup>	Canada	2018	NM	NM	
		Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>22</sup>	Francia	2018	NM	NM	
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>23</sup>	EE.UU.	2018	NM	NM	
		Aetna <sup>24</sup>	EE.UU.	2018	NM	NM	
		Anthem <sup>25</sup>	EE.UU.	2018	NM	NM	
		Cigna <sup>26</sup>	EE.UU.	2018	NM	NM	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>27</sup>	Reino Unido	2018	No	Sí#		
Guías de práctica		Royal College Of Obstetricians and Gynecologists <sup>27</sup>	Reino Unido	2015	No	Sí#	
		American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) <sup>3</sup>	EE.UU.	2018	No	Sí#	
		Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) <sup>28</sup>	Canada	2014	No	Sí#	
		Consenso Australiano y Neozelandés <sup>29</sup>	Australia	2012	No	Sí#	

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo. #La indicación de anticoagulación se realiza en base a una escala de riesgo (Tabla 3).

**TABLA 3. Escala de riesgo para definir la profilaxis de enfermedad tromboembólica (según El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido (RCOG, su sigla en inglés de *Royal College of Obstetrics and Gynecology*))**

Factor de riesgo	Puntaje
Factores Pre-existentes	
Tromboembolismo venoso anterior, excepto un solo evento relacionado con cirugía mayor	4
Tromboembolismo venoso anterior provocado por una cirugía mayor	3
Trombofilia de alto riesgo conocida	3
Comorbilidades médicas, por ejemplo. cáncer, insuficiencia cardíaca; Lupus eritematoso sistémico activo, poliartropatía inflamatoria o Enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome nefrótico; diabetes mellitus tipo I con nefropatía; anemia de células falciformes; uso de drogas ilegales intravenosas.	3
Antecedentes familiares de TEV no provocado o relacionado con estrógenos en parientes de primer grado	1
Trombofilia de bajo riesgo conocida	1
Obesidad de III grado (Índice de masa corporal mayor a 40 kg/m <sup>2</sup> o mayor)	2
Obesidad de II grado (Índice de masa corporal entre 30 y 40 kg/m <sup>2</sup> )	1
Venas varicosas gruesas	1
Paridad mayor o igual a 3	1
Paciente fumadora	1
Edad mayor a 35 años	1
Factores de riesgo obstétrico	
Pre-eclampsia durante el embarazo actual	1
Tecnología de Reproducción Asistida/Fertilización in vitro	1
Embarazo múltiple	1
Parto por cesárea	2
Parto por cesárea electiva	1
Parto operativo rotacional o fórceps	1
Parto prolongado (mayor a 24 horas)	1
Requerimiento de transfusión	1
Parto pretérmino actual (menor a 37 semanas)	1
Feto muerto	1
Factores transitorios	
Cualquier procedimiento quirúrgico en el embarazo o puerperio, excepto la reparación inmediata del perineo, p. Ej. apendicectomía	3
Hiperemesis gravídica	3
Síndrome de hiperestimulación ovárica	4
Infección sistémica	1
Deshidratación o inmovilidad	1

*Puntaje total: Mayor o igual a 4 puntos: considerar tromboprofilaxis desde el primer trimestre hasta 6 semanas luego del parto.; 3 puntos: considerar tromboprofilaxis desde la semana 28 de gestación hasta 6 semanas luego del parto; 2 puntos: considerar profilaxis diez días postparto.*

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Asociación Obstétrica Argentina, Sociedad Argentina de Hematología y a la Sociedad Argentina de Cardiología, participando la Sociedad Argentina de Hematología.

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en mujeres obesas embarazadas***

Fecha de realización: Diciembre de 2018

ISSN 1668-2793

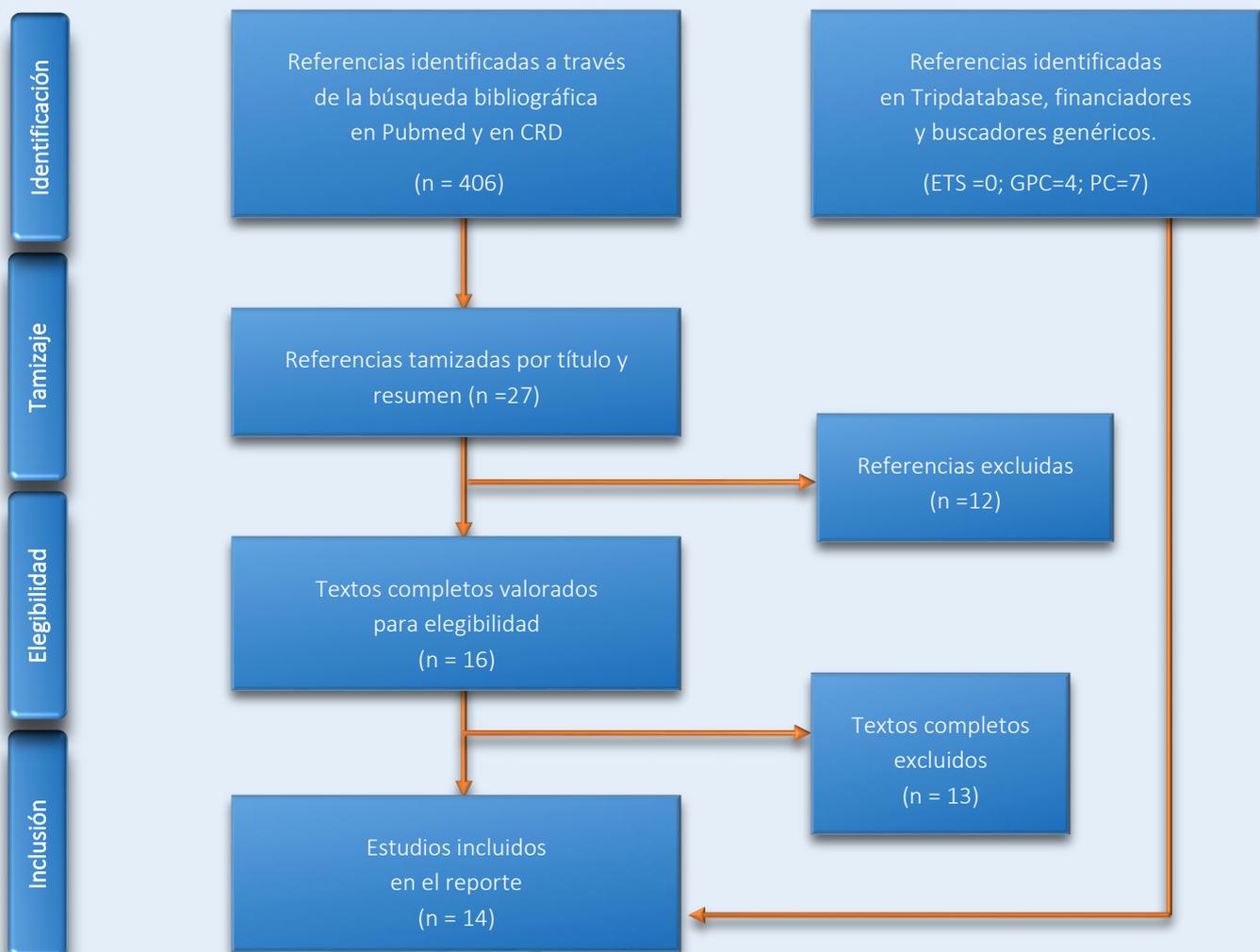
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 5 de noviembre de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Heparin, Low-Molecular-Weight[Mesh] OR Low-Molecular-Weight Heparin[tiab] OR Enoxaparin[Mesh] OR Enoxaparin\*[tiab] OR Clexane[tiab] OR Lovenox[tiab] OR Dalteparin[Mesh] OR Dalteparin\*[tiab] OR Fragmin\*[tiab] OR Nadroparin[Mesh] OR Nadroparin\*[tiab] OR Fraxiparin[tiab]) AND (Premedication[Majr] OR Preventive[tiab] OR Premedicat\*[tiab] OR Pre-Medicat\*[tiab] OR Prophyla\*[tiab]) AND (Pregnant Women[Mesh] OR Pregnan\*[tiab] OR Gestat\*[tiab] OR Prenatal Care[Mesh] OR Antenatal[tiab] OR Prenatal[tiab])

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Profilaxis de enfermedad tromboembólica en mujeres embarazadas obesas con otros factores de riesgo

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- 1) Mujeres embarazadas obesas que además presenten otros factores de riesgo y que según la tabla 3 de este documento obtengan un puntaje total:
  - a. Mayor o igual a 4 puntos: tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular desde el primer trimestre hasta 6 semanas luego del parto.;
  - b. 3 puntos: tromboprofilaxis desde la semana 28 de gestación hasta 6 semanas luego del parto;
  - c. 2 puntos: durante 10 días postparto.
- 2) Mujeres embarazadas con obesidad grado III (Índice de masa corporal mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>) que no formen parte del grupo anterior requieren profilaxis durante 10 días luego del parto.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Tratamiento profiláctico de tromboembolismo con enoxaparina dosis 40 mg por día o nadroparina 2.850 unidades por día en forma subcutánea diaria. La duración del tratamiento es según lo especificado en el ítem anterior.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Paciente obesa con índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> previo al embarazo, cursando un embarazo que cumpla con los requisitos previamente mencionados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Malhotra A WS. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention. UpToDate; 2018: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Accessed 2018 11 02.
2. Malinowski AK, Bomba-Opon D, Parrish J, Sarzynska U, Farine D. Venous thromboembolism in obese pregnant women: approach to diagnosis and management. *Ginekologia polska*. 2017;88(8):453-459.
3. Thromboembolism in Pregnancy. *ACOG PRACTICE BULLETIN*: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2018: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/07000/ACOG\\_Practice\\_Bulletin\\_No\\_\\_196\\_\\_Thromboembolism.54.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/07000/ACOG_Practice_Bulletin_No__196__Thromboembolism.54.aspx).
4. ANMAT. Disposición N 1763. 2010: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2010/Dispo\\_1763-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2010/Dispo_1763-10.pdf). Accessed 12 11 2018.
5. U.S Food and Drug Administration. Enoxaparin Sodium for Injection. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220018.htm>. Accessed 20 11 2018.
6. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. Mar 2011;117(3):691-703.
7. Greer IA. Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy. *Gender medicine*. 2005;2 Suppl A:S10-17.
8. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 6 2017;8:CD006681.
9. Banco Central de la República Argentina. 2018: <http://www.bcra.gob.ar>. Accessed 2018 11 12.
10. Kairos Web. <http://ar.kairosweb.com/>. Accessed 20 11 2018.
11. Programa Médico Obligatorio. 2004: <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed 12 11 2018.
12. Superintendencia de Servicios de Salud. <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed 11 11 2018.
13. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus. 2018: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica>. Accessed 11 11 2018.
14. Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2018: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Accessed 11 11 2018.
15. Garantías Explícitas en Salud. 2016: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP\\_2016\\_RECTIFICATORIO.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf). Accessed 11 11 2018.
16. Plan Obligatorio de Salud. 2018: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx>. Accessed 12 11 2018.
17. Fondo Nacional de Recursos. 2018: [http://www.fnr.gub.uy/tratamientos\\_con\\_medicamentos](http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos). Accessed 11 11 2018.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018: <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/resolutions/>. Accessed 07 11 2018.
19. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). 2018: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed 08 11 2018.
20. Provincial Funding Summary. 2018: <https://cadth.ca/pcodr/provincial-funding-summary-ijodr>. Accessed 08 11 2018.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018: <https://www.cadth.ca/>. Accessed 07 11 2018.
22. Haute Autorité de Santé. 2018: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1455081/Home-page](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page). Accessed 07 11 2018.
23. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2018: [https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\\_FormularyGuidance.html](https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html). Accessed 05 11 2018.
24. Aetna 2018: <https://www.aetna.com/health-care-professionals/clinical-policy-bulletins/medical-clinical-policy-bulletins.html#>. Accessed 05 11 2018.
25. Anthem. 2018: [https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content\\_path=provider/f2/s0/t0/pw\\_a111724.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=Medical%20Policies](https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f2/s0/t0/pw_a111724.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=Medical%20Policies). Accessed 06 11 2018.
26. Cigna. 2018: <https://www.symbaloo.com/shared/AAAABuc8k4oAA42AC29QHw==>. Accessed 07 11 2018.
27. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2015: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. Accessed 05 11 2018.

28. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; 2014: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30569-7/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30569-7/pdf). Accessed 08 11 2018.
29. McIntock C. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. 2012: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30569-7/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30569-7/pdf). Accessed 11 11 2018.