

Estudio de trombofilia en mujeres que cursaron un embarazo en el período 2011-2020 en Uruguay

Study of thrombophilia in women who experienced a pregnancy in the 2011 - 2020 period in Uruguay

Fady Abi-Saab¹, Ricardo Escobar¹, Santiago Mérida¹, Gian Moraes¹, Natalia Pan¹, Tatiana Romero¹, Sofía Grille², Cecilia Guillermo²

RESUMEN

La noción de que algunas trombofilias adquiridas, como el síndrome antifosfolipídico, predisponen a malos resultados obstétricos ha llevado a investigar si existe asociación entre éstos y otras trombofilias. Hasta el momento, no existe evidencia clara de esta asociación con trombofilias hereditarias como lo son el factor V Leiden, el gen de la protrombina G20210A, el déficit de antitrombina y de proteína C y S. Más aún, es controversial el beneficio del uso de heparina durante el embarazo en aquellas mujeres portadoras de alguna trombofilia hereditaria.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el estudio de trombofilia en embarazos durante el período agosto/2011- mayo/2020. Se evaluó la frecuencia de indicación de estudio de trombofilia en las mujeres en Uruguay, el uso de dímeros D para el seguimiento de estos embarazos y la frecuencia de uso de heparina durante la gestación. Se compararon centros públicos y privados del interior y la capital del país.

Se realizó un estudio observacional de corte transversal con recolección retrospectiva de datos por medio de realización de encuestas. Nuestra población objetivo fueron todas las mujeres que tuvieron al menos un embarazo durante el período agosto/2011 a mayo/2020. Se realizó análisis estadístico con el test de Chi Cuadrado para variables cualitativas y t de Student para variables cuantitativas.

Se concluyó que existe un sobreestudio de trombofilia y sobretratamiento con heparina en las mujeres embarazadas. Además, existe un porcentaje no despreciable de gestas en las que se realiza seguimiento con D-dímeros.

Palabras clave: trombofilia, embarazo, screening, D-dímeros, heparina.

ABSTRACT

The notion that some acquired thrombophilias, such as antiphospholipid syndrome, predispose to poor obstetric outcomes has led to the investigation of whether there is an association between these and other thrombophilias. To date, there is no clear evidence of this association with hereditary thrombophilias such as factor V Leiden, the prothrombin gene G20210A, antithrombin deficiency and protein C and S. Furthermore, the benefit of the use of heparin during pregnancy in women with hereditary thrombophilia is controversial.

The objective of this investigation was to evaluate the study of thrombophilia in pregnancies during the period August/2011 - May/2020. The frequency of indication for a thrombophilia study in women in Uruguay, the use of D-dimers for the follow-up of these pregnancies, and the frequency of use of heparin during pregnancy were evaluated. Public and private centers within the capital and the rest of the country were compared.

An observational prevalence study was conducted with retrospective data collection through surveys. Our target population was all women who had at least one pregnancy during the period August/2011 to May/2020. Statistical analysis was performed with the Chi Square test for qualitative variables and Student's t test for

quantitative variables.

It was concluded that there is an overstudy of thrombophilia and overtreatment with heparin in pregnant women. In addition, there is a non-negligible percentage of gestates followed with D-dimers.

Keywords: thrombophilia, pregnancy, screening, D-dimers, heparin.

INTRODUCCIÓN

Las trombofilias son desórdenes hemostáticos, hereditarios o adquiridos, que predisponen a eventos trombóticos venosos y arteriales.

El riesgo de eventos trombóticos durante el embarazo es seis veces más que en la población general, debido al estado protrombótico e hipercoagulable del mismo. Las trombofilias ocupan un lugar relevante como factores de riesgo de trombosis durante el período grávido-puerperal⁽⁶⁾.

Dentro de las trombofilias hereditarias, las mutaciones más frecuentemente observadas son: Factor V Leiden (FVL), gen de la protrombina G20210A, déficit de antitrombina y de proteína C y S.^(9,10) En nuestro país, el estudio publicado por Otero AM et al. muestra una prevalencia en mujeres asintomáticas (sin historia de trombosis ni mala historia obstétrica) de 2% para FVL heterocigoto y 3.8 % para protrombina G20210A heterocigota; además una incidencia del 2% para déficit de anticoagulantes naturales⁽²¹⁾.

La asociación de mala historia obstétrica y trombofilias hereditarias posee datos inconsistentes⁽²²⁾. Dentro de las trombofilias adquiridas se destaca el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) por su frecuencia e importancia clínica^(9,10).

Es clara la asociación del SAF y la mala historia obstétrica. La asociación entre pérdida fetal tardía y SAF se fundamenta en gran parte por estudios retrospectivos. La asociación entre pérdida recurrente de embarazo y SAF se basa en su gran mayoría en estudios descriptivos.

Dada la asociación de SAF con mala historia obstétrica, se recomienda valorar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en mujeres con antecedentes de pérdida fetal tardía y de pérdida recurrente de embarazo. El cribado en mujeres con

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor, Cátedra de Hematología - Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Contacto: Cecilia Guillermo. Email: ceciliaguillermo63@gmail.com

antecedentes de parto pretérmino por preeclampsia e insuficiencia placentaria es controversial, ya que si bien es un criterio clínico de SAF, su tratamiento no mejora los resultados obstétricos⁽⁴²⁾.

La asociación entre trombofilias hereditarias y malos resultados obstétricos han sido reportadas en algunos estudios mientras que han sido refutadas en otros. En 2014 Rodger et al publicaron un metaanálisis con la suficiente potencia para concluir que no existe asociación entre FVL y/o FIIIG20210A y complicaciones obstétricas definidas como pérdidas de embarazo, recién nacidos pequeños para la edad gestacional (restricción del crecimiento fetal), preeclampsia y desprendimiento de placenta⁽⁴⁴⁾. Estos resultados no pudieron ser corroborados por estudios posteriores.

En el año 2011 la Cátedra de Hematología, en conjunto con Clínica Médica, Cátedra de Ginecología, Laboratorio Clínico y otras especialidades afines en el Hospital de Clínicas, revisaron recomendaciones internacionales^(47,48,49) y publicaron pautas nacionales que guiaban la indicación de estudio de trombofilia en la paciente obstétrica y su tratamiento. Esta guía fue actualizada en 2014 donde se sugiere solicitar FVL y Factor II G20210A en pérdidas recurrentes de embarazo menores de 24 semanas y FVL, Factor II G20210A y proteína S en pérdidas recurrentes de embarazo mayores de 24 semanas⁽⁴⁵⁾. No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria en preeclampsia, restricción del crecimiento fetal ni desprendimiento de placenta normoinsera. Respecto a la profilaxis o tratamiento con HBPM en mujeres con trombofilias hereditarias, la evidencia es escasa, razón principal por la cual el cribado es controversial.

En cuanto al manejo terapéutico de mala historia obstétrica y trombofilia hereditaria, la tromboprofilaxis no ha mostrado prevenir la pérdida de embarazo, la restricción del crecimiento fetal ni el desarrollo de preeclampsia en mujeres con trombofilias hereditarias⁽²⁷⁾. No hay evidencia actual que sustente el tratamiento con HBPM o AAS en esta población de pacientes⁽⁴⁹⁾. Las pautas de "Trombofilia y Mujer" del año 2014 refieren que no hay evidencia para uso de HBPM, pero deja a criterio del médico tratante la utilidad de HBPM. Actualmente se están confeccionando nuevas pautas donde se sugerirá no realizar HBPM en este tipo de pacientes.

En Uruguay era práctica habitual el seguimiento con D-dímeros de los embarazos en mujeres con trombofilia y en tratamiento con HBPM, con el fin de predecir la aparición de complicaciones vasculares gestacionales y ajustar la dosis de HBPM; sin embargo, no existe evidencia para realizar seguimiento con D-dímeros de pacientes embarazadas con trombofilia o complicaciones obstétricas⁽⁴⁵⁾.

Es fundamental destacar la importancia del impacto

psicológico frente al diagnóstico de trombofilia ya que en algunas mujeres puede provocar ansiedad y miedo desproporcionado al bajo riesgo absoluto. Además, estos estudios suelen realizarse en mujeres con mala historia obstétrica, en un contexto de carga emocional importante⁽²⁷⁾.

En nuestro medio creemos que se ha divulgado la idea que se debe estudiar la presencia de trombofilias en todas o casi todas las mujeres embarazadas y/o con deseo reproductivo. Numerosas mujeres embarazadas sin antecedentes solicitan, y a veces exigen, a sus obstetras tratantes la derivación a hematología y/o el estudio de trombofilia. Las creencias, miedos y mitos que se han identificado en la población general en relación a las pérdidas o complicaciones de embarazo y trombofilias dificultan el manejo de esta entidad por parte de los profesionales de la salud. Basado en esta sensación, por parte de nuestro grupo de trabajo, es que propusimos realizar el presente trabajo de investigación.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar el estudio y tratamiento de trombofilia en embarazos cursados durante el período 2011 – 2020 en Uruguay. Se realizó una aproximación y comparación de los tipos más frecuentes de trombofilia diagnosticadas en el embarazo en la capital e interior del país y en el subsector público y privado. Se evaluaron las medidas terapéuticas utilizadas según los resultados de los estudios de trombofilia en el embarazo y el impacto psicológico del diagnóstico de trombofilia en la gestante.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional de corte transversal con recolección retrospectiva de datos por medio de la realización de una encuesta. La población objetivo fueron todas las mujeres que tuvieron al menos un embarazo durante el período agosto/2011 a mayo/2020 en Uruguay.

Seleccionamos madres de niños que se encontraban cursando educación inicial o primaria al momento del estudio, de centros públicos y privados, del interior y la capital de Uruguay, que hubieran cursado al menos un embarazo en el período agosto/2011 a mayo/2020.

El cálculo del tamaño muestral se realizó tomando en cuenta embarazos que han tenido a un recién nacido vivo como producto de la gestación entre agosto/2011 y mayo/2020 en nuestro país y se aceptó un margen de error del 5%. Basado en una tasa aproximada de 48.000 nacidos vivos por año, el tamaño muestral aproximado es de 300 mujeres.

Los datos del número de embarazos y resultado final del mismo fueron obtenidos a través del Sistema Informático Perinatal (SIP) del Centro Latinoamericano

de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP/SMR).

Criterios de inclusión

-Mujeres mayores de 18 años y menores de 60 años.
-Mujeres que hayan cursado al menos un embarazo entre agosto/2011 - mayo/2020 en Uruguay.

Las variables analizadas fueron: edad, departamento y ciudad, prestador de salud, embarazos, control de embarazo, producto de gestación, estudios de trombofilia durante el embarazo, tratamiento anticoagulante y/o antiagregante durante el embarazo, impacto del diagnóstico de trombofilia, antecedentes personales de trombosis o trombofilia, antecedentes familiares de mal resultado obstétrico, antecedentes familiares de evento trombótico recurrentes o historia de trombofilia y seguimiento con D-Dímeros.

Procedimiento para recolección de datos

Los datos se recabaron mediante una encuesta en línea, anónima, que fue distribuida a todas las madres de los centros educativos con previa autorización de la institución a la que pertenecen. Utilizamos la plataforma SurveyMonkey (es.surveymonkey.com) para la obtención de las variables citadas anteriormente.

Análisis estadístico: se realizó el análisis de datos utilizando el software SPSS Statistics 21. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de frecuencia, resumen (media, mediana) y dispersión (desvío standard y rango intercuartil). Para analizar las diferencias entre grupos se utilizaron técnicas de estadística inferencial utilizando test de chi-cuadrado cuando se trataba de variables cualitativas nominales y test de Student cuando se trataba de variables cuantitativas continuas. Se consideró como significación estadística un valor $p < 0.05$. Los gráficos se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism 8.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos

Previamente a la recolección de datos y otorgamiento del consentimiento informado todas las participantes accedieron a una cartilla de información donde se explicaron las variables a analizar, finalidad del estudio, institución e investigadores responsables, procedimientos a realizar, carácter anónimo de la encuesta y medidas de protección de datos utilizadas. Se les informó a las encuestadas, que no recibirían remuneración alguna por participar del estudio. Las participantes que no brindaron consentimiento, no continuaron la encuesta dando por finalizada la misma y no fueron incluidas en el estudio.

El presente proyecto fue presentado para el análisis de los aspectos éticos y su aprobación al Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Luego de su aprobación por el comité de ética se solicitó autorización a las autoridades de cada centro educativo para la difusión de la encuesta.

RESULTADOS

Del total de respuestas, se tomaron como válidas las encuestadas que habían otorgado su consentimiento informado y que completaron su edad, dando como resultado un total de 1936 respuestas.

La media de edad de las encuestadas fue de 37.1 ± 5.8 años, con un mínimo de 19 años y máximo de 59 años. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la edad de las mujeres encuestadas en el interior del país, con una media de 35.4 ± 6.3 años, y las que residen en Montevideo, con una edad media de 38.2 ± 5.1 años ($p < 0.05$) evaluada por t de Student. En la **Tabla 1** se muestra el número de encuestadas por departamento, la edad y el número de gestas por institución.

Tabla 1. Distribución de encuestadas por departamento, edad e institución de control de embarazo

Departamento	N° de encuestadas	Edad (años)		Institución	
		Media	Desvío estándar	Pública	Privada
Montevideo	1123	38	5	26	1097
Canelones	179	37	5	10	169
Maldonado	61	38	7	1	60
Soriano	10	36	6	0	10
Flores	10	35	7	1	9
Florida	25	30	7	10	15
Rivera	23	33	7	1	22
Artigas	13	33	6	3	10
San José	26	39	4	0	26
Lavalleja	242	33	7	79	163
Cerro Largo	2	38	1	0	2
Treinta y Tres	4	33	4	0	4
Durazno	69	33	6	11	58
Paysandú	12	39	5	0	12
Salto	53	39	5	4	49
Tacuarembó	15	36	5	1	14
Río Negro	20	39	4	1	19
Rocha	8	37	5	2	6
Colonia	41	38	6	3	38
Totales	1936	37.1	5.8	153	1783

Fuente: elaboración propia.

El número total de embarazos obtenidos en la muestra son 3223 gestas, con una distribución de una a siete gestas por mujer y una media de 1.9 ± 1.0 . Se obtuvo un 82.1% de respuestas en las preguntas relacionadas a los controles y finalización del embarazo (**Figura. 1**).

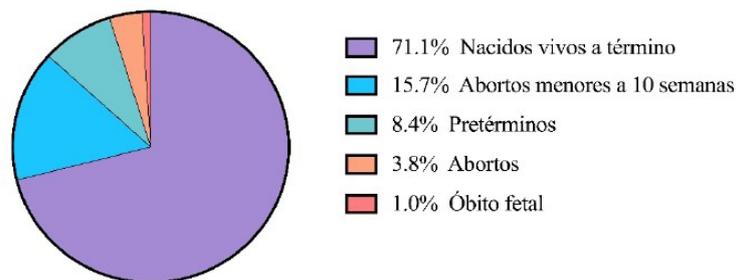


Figura 1. Finalización de los embarazos de las 1590 mujeres que respondieron esta pregunta. Los datos se expresan en frecuencias relativas (%)

Fuente: elaboración propia.

Del total de embarazos obtenidos en la muestra, un 65.5% fueron controlados en mutualistas, un 27.3% en seguros privados y 7.2% en salud pública (**Figura 2**).

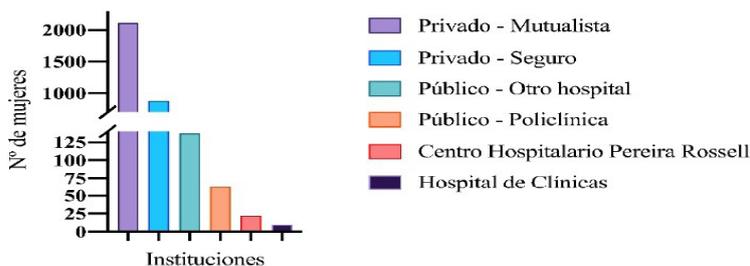


Figura 2. Distribución de los embarazos según institución en la que se controlaron. Se muestra la frecuencia absoluta (n) de embarazos por institución

Fuente: elaboración propia.

Con respecto a los antecedentes personales de trombofilia, un 9.2% de las consultadas declaró tener un diagnóstico de trombofilia antes del primer embarazo, incluyendo en este grupo a quienes conocen su estado diagnóstico pero no el tipo de trombofilia (n=47) y a las pacientes que poseen al menos una de las siguientes trombofilias: mutación del FVL (n=29), mutación del Factor II G20210A (n=15), deficiencia de proteínas C (n=4), deficiencia de proteína S (n=16), déficit de antitrombina (n=3) y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (n=88). En cuanto a los antecedentes personales de trombosis, un 3% de las encuestadas declaró haber tenido un evento trombótico previo al primer embarazo. No se encuestó si se trataban de eventos provocados o no provocados.

Un 9.2% de las encuestadas declaró tener antecedentes familiares de eventos trombóticos, definido como trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o tromboembolismo pulmonar; un 20.2% de las encuestadas posee antecedentes familiares de abortos recurrentes y un 9.6% de las encuestadas declara poseer familiares con diagnóstico de trombofilia hereditaria.

Del total de mujeres encuestadas, un 17.9% (n=347) posee alguna indicación probable de estudio de trombofilia, definido por mala historia obstétrica (óbito, aborto posterior a las 10 semanas y/o pérdida recurrente del embarazo), antecedentes familiares de trombofilia y antecedente personal de trombosis; siendo el factor más prevalente entre las encuestadas el antecedente familiar de trombofilia (**Figura 3**).

Del total de encuestadas, 31.7% (n=614) fue estudiada en búsqueda de una trombofilia hereditaria o adquirida en alguno de sus embarazos y un 14.2% (n=458) fueron seguidos con D-dímeros.

Respecto al uso de anticoagulantes y/o antiagregantes en al menos alguno de los embarazos, un 15.7% de las encuestadas refirió haber utilizado heparina de bajo peso molecular, el 8.3% utilizó ácido

acetil salicílico, 0.3% warfarina y un 75.0% refirió no haber recibido ninguno de los fármacos anteriormente mencionados.

Se indagó acerca del impacto emocional del diagnóstico de trombofilia, obteniéndose un 85.2% de respuestas (n=1649); el 66.6% de las mujeres nunca fue diagnosticada. En la **Figura 4** se muestra dicho impacto en las mujeres que refieren tener diagnóstico de trombofilia.

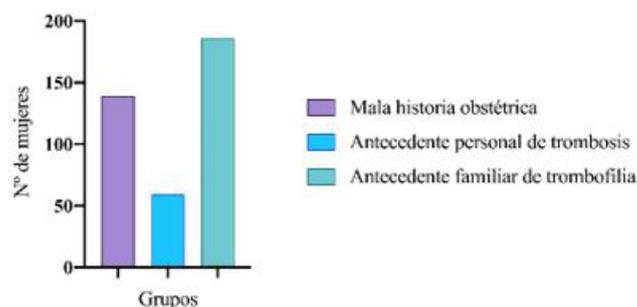


Figura 3. Frecuencia absoluta (n) de mujeres que refirieron tener algún evento que puede ser considerados como indicación de estudio de trombofilias (mala historia obstétrica, antecedente personal de trombosis y antecedente familiar de trombofilia)

Fuente: elaboración propia.

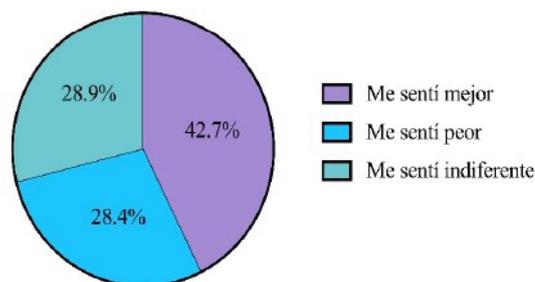


Figura 4. Impacto psicológico del diagnóstico de trombofilia.

Fuente: elaboración propia.

Asociación entre el estudio de trombofilia y características de las mujeres estudiadas.

Se estudió la asociación entre quienes tenían alguna indicación de estudio y el total de mujeres estudiadas durante al menos uno de sus embarazos. El test arrojó una asociación significativa entre el grupo de mujeres estudiadas y aquellas con indicación de estudio (p<0.001). En la **Tabla 2**, se detalla la proporción de mujeres estudiadas según si tenían, o no, alguna indicación de estudio.

Tabla 2. Relación entre el número de mujeres que fue estudiada para alguna trombofilia y las que tenían alguna indicación para estudio

Estudiadas vs indicación		Estudiadas para alguna trombofilia	
		Sí	No
Alguna indicación de estudio de trombofilias	Sí	212 (34.5%)	135 (10.5%)
	No	402 (65.5%)	1187 (89.8%)
Total		614 (100%)	1322 (100%)

Fuente: elaboración propia.

Mediante un test de Chi² se buscó la asociación entre las mujeres que tenían al menos una indicación de estudio y la institución en la cual fue controlado su embarazo. En las instituciones públicas un 17.6% tenían alguna indicación de estudio y en las instituciones privadas un 17.9%, lo cual no mostró una diferencia significativa ($p=0.926$). No fue significativa la proporción de mujeres que tenía alguna indicación de estudio entre Montevideo (18.9%) y el resto del país (16.6%) ($p=0.198$).

Respecto a las mujeres que dijeron haber sido estudiadas para alguna trombofilia, se encontró una diferencia significativa en aquellas residentes en Montevideo (35.4%) y las residentes en el interior del país (26.6%), con $p<0.001$. Existió diferencia significativa entre la proporción de mujeres que fueron estudiadas según la institución donde fue controlado su embarazo, agrupadas según instituciones públicas (23.3%), mutualistas (33.7%) y seguros privados (45.3%), el cual se detalla en la **Figura 5**.

En cuanto a el seguimiento de los embarazos con D-Dímeros, no se encontró diferencias significativas entre las instituciones públicas y las privadas ($p=0.120$) ni entre las públicas y los seguros privados ($p=0.079$).

Se encontró una asociación significativa entre el número de mujeres que refirieron haber utilizado heparina en alguno de sus embarazos y la institución en la cual se controlaron. En las instituciones públicas utilizaron heparina un 7.8% y en las privadas un 16.4% de los embarazos (**Figura 6**). No existió diferencia significativa entre la proporción de mujeres que utilizaron AAS entre las instituciones ($p=0.155$).

Respecto a las mujeres que refirieron actualmente tener diagnóstico de alguna trombofilia, un 62.7% utilizó heparina en alguno de sus embarazos, así como un 5.0% de las mujeres que refirieron nunca haber recibido un diagnóstico de trombofilia ($p<0.0001$).

Del total de mujeres que fueron estudiadas en busca de alguna trombofilia, el 58.6% declaró no haber utilizado heparina en ninguno de sus embarazos, mientras que un 3.8% de las mujeres que refirieron no haber sido estudiadas, utilizaron heparina en alguno de sus embarazos ($p<0.0001$).

En cuanto al impacto psicológico, se buscó asociación entre aquellas mujeres que refirieron haber recibido diagnóstico de trombofilia, tanto previo al primer embarazo como en el transcurso de alguno de sus embarazos, pero sin mala historia obstétrica, con el grupo de mujeres que tenían mala historia obstétrica. Entre las mujeres con antecedentes de mala historia obstétrica, que fueron diagnosticadas con alguna trombofilia, el 57.6% refirió sentirse mejor con el diagnóstico, un 19.7% refirió sentirse peor y un 22.7% refirió sentirse indiferente. Asimismo, entre las mujeres que declararon no tener ningún criterio de

mala historia obstétrica, 39.6% se sintió mejor con el diagnóstico, 30.0% se sintió peor y el 30.4% se sintió indiferente (**Figura 7**).

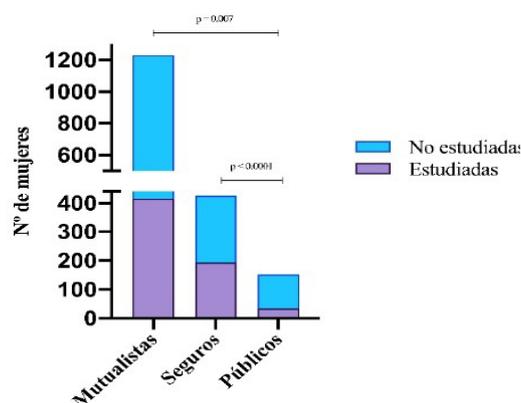


Figura 5. Número de mujeres estudiadas para alguna trombofilia según institución de control del embarazo. Se muestra valor de p entre los grupos que arrojaron diferencias estadísticamente significativas

Fuente: elaboración propia.

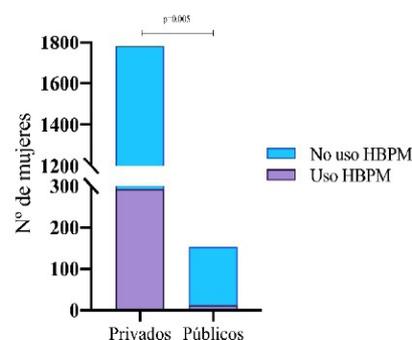


Figura 6. Uso de heparina durante algún embarazo según institución de control del embarazo

Fuente: elaboración propia.

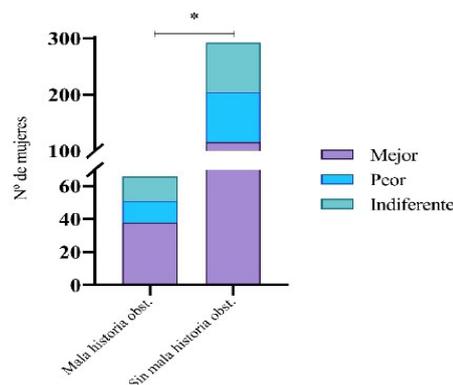


Figura 7. Impacto psicológico del diagnóstico de trombofilia en mujeres con o sin mala historia obstétrica. * $p=0.021$ considerando quienes refirieron sentirse mejor y quienes refirieron sentirse peor

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

En nuestro grupo de investigación predominaba la percepción de que en Uruguay existe un sobre-estudio de trombofilias y sobre tratamiento con heparina en las gestantes, lo cual provoca riesgos innecesarios en estas mujeres, impacta psicológicamente de forma negativa y determina un aumento del gasto sanitario.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el estudio

de trombofilia en embarazos durante el período agosto 2011 – mayo 2020 en Uruguay. Se obtuvo un n de encuestadas válidas de 1936, que representaron 3223 gestas, cifra que supera ampliamente nuestro n muestral calculado.

No existen estudios publicados que valoren la frecuencia de solicitud de estudios de trombofilias en la población general de mujeres embarazadas, por lo que los resultados derivados de este trabajo creemos son originales e importantes para nuestro país.

Respecto a la indicación de screening, evidenciamos una alarmante cantidad de mujeres estudiadas para trombofilia hereditaria y adquirida en nuestro medio (un tercio del total de las mujeres). Hemos utilizado un criterio de indicación de estudio para trombofilia que excede las recomendaciones respaldadas por evidencia científica actualmente, con el fin de abarcar las múltiples situaciones clínicas presentes en las gestantes y contemplando abordajes diagnósticos y terapéuticos utilizados en el pasado^(28,42). Aun así, el número de mujeres estudiadas sin el criterio establecido por nuestro grupo para trombofilia hereditaria o adquirida en alguno de sus embarazos fue ampliamente superior. No existen datos similares en otros países que nos permitan comparar estos resultados. Vemos este hecho con preocupación y creemos que obedece a múltiples causas.

Por un lado, se encuentra la demanda de las mujeres embarazadas solicitando el estudio de trombofilia. Es interesante lo que el fenómeno de la "trombofilia" ha generado en el último tiempo, sobre todo en el área de la obstetricia. Existen en internet un sinnúmero de páginas webs, blogs y redes sociales que, a nuestro criterio, aportan información equivocada sobre la temática induciendo a las pacientes a solicitar estos estudios con el objetivo de evitar la pérdida de embarazos u otras complicaciones obstétricas. Por otro lado, a la escasa actualización sobre el tema por los equipos médicos que conducen a la solicitud de estos estudios. Finalmente, el temor por parte del equipo de salud a ser demandado judicialmente ante un mal resultado obstétrico ("medicina defensiva").

Se encontró en este trabajo una diferencia significativa entre la cantidad de mujeres estudiadas en Montevideo y el interior del país; esto puede responder a distintos factores entre los que se encuentran una posible diferencia en la accesibilidad a los estudios especializados de laboratorio y algunas mujeres que residen en el interior pero que, por diversos factores, controlan su embarazo en la capital del país.

Pudimos visualizar un predominio estadísticamente significativo de solicitud de estudio de trombofilias en el sector privado respecto al sector público en nuestro país, dato no reportado hasta la actualidad. Las causas de esta diferencia pueden ser adjudicadas a una

mayor demanda de la usuaria a su prestador de salud, así como el menor tiempo de consulta previsto en el sector privado, que dificulta un adecuado abordaje y asesoramiento en este tipo de consultas.

En nuestro estudio pudimos observar un porcentaje importante de mujeres que recibieron heparina como tratamiento en alguno de sus embarazos, la mayoría de estas pertenecientes al sector privado del sistema de salud.

Como pudimos evidenciar, un porcentaje de mujeres que no fueron estudiadas para trombofilia recibieron tratamiento con heparina en alguno de sus embarazos, estos datos distan ampliamente de lo recomendado en la evidencia científica^(42,43).

Otras de las consecuencias del sobreestudio de trombofilia sin indicación basada en evidencia son las diferencias en el impacto psicológico que pudimos encontrar entre las mujeres que tenían mala historia obstétrica y las que no, evidenciándose un gran porcentaje de mujeres que, sin mala historia obstétrica, refirió sentirse psicológicamente peor luego del diagnóstico. Las consecuencias del impacto psicológico y de la medicalización del embarazo no son cuantificables.

Por otro lado, este grupo tenía la noción de que, a pesar de las recomendaciones de la guía "Trombofilia y embarazo. Pautas de diagnóstico y tratamiento" del 2011, se continúan utilizando los D-dímeros para el seguimiento de algunos embarazos en mujeres portadoras de trombofilia. En este trabajo, un 14.2% de mujeres manifestó haber tenido seguimiento con D-dímeros en alguno de sus embarazos. Consideramos que este no es un porcentaje despreciable y que aumenta los gastos en salud de forma innecesaria sin una evidencia científica detrás que respalde posibles cambios de conducta en el seguimiento y tratamiento de estos embarazos.

Limitaciones del estudio: creemos que una de las limitaciones de este estudio es el hecho de haber realizado una encuesta en línea no validada previamente en la población. Tenemos como sesgo de selección que se incluyeron mujeres que tienen un hijo vivo concurriendo a educación inicial o escolar, excluyendo a mujeres que pueden haber tenido una mala historia obstétrica sin lograr un embarazo viable. De todas formas, consideramos que la inclusión de dichas mujeres probablemente aumentaría aún más el número de mujeres estudiadas para trombofilia y tratadas. Por otro lado, tenemos una mayor representación del sector privado de asistencia médica de Montevideo respecto al sector público de Montevideo e interior del país.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Con este estudio evidenciamos que existe en nuestro medio un sobreestudio de las trombofilias hereditarias y adquiridas durante el embarazo, con una mayor frecuencia en el sector privado.

Evidenciamos un importante porcentaje de mujeres tratadas con heparina durante el embarazo y controladas paraclínicamente con D-dímeros a pesar de la falta de evidencia científica.

A partir de este trabajo se plantea la necesidad de confirmar estos datos aportados por los pacientes realizando estudios a nivel de las instituciones públicas y privadas, que incluyan la revisión de historias clínicas con el fin de objetivar estos datos y evaluar los criterios de indicación de estos estudios por los profesionales de la salud.

Por otro lado, creemos que es de gran relevancia continuar realizando cursos de educación médica continua sobre estos temas, publicar las nuevas Pautas de Trombofilia y Mujer 2020, que están en curso, buscando una estrategia de divulgación del conocimiento más efectiva.

Finalmente, la Cátedra de Hematología y la Policlínica de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital de Clínicas ha iniciado un proyecto de extensión universitaria mostrándoles a las futuras madres y padres la información más importante sobre esta temática y adaptada al mejor conocimiento científico actual. Para ello se ha creado material impreso informativo y una página web donde se aporta información y además contamos con un espacio para que las parejas se comuniquen vía mail con nuestro grupo para poder evacuar las dudas que presenten (www.trombofilaymujer.hc.edu.uy).

Consideramos importante profundizar las estrategias de difusión a la población general de información con rigor científico mejorando las estrategias de difusión asesorados por profesionales.

Agradecimientos:

Agradecemos a todo el equipo docente y no docente de la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

Además, agradecemos a las instituciones educativas por distribuir la encuesta en la comunidad y a las encuestadas por su voluntad para responder la encuesta.

REFERENCIAS

1. **Mackman N.** Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914–8.
2. **Brenner B.** Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5-6 SPEC. ISS.):409–14.
3. **Said JM, Ignjatovic V, Monagle PT, Walker SP, Higgins JR, Brennecke SP.** Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(5):984–8.
4. **Dugalic S, Petronijevic M, Stefanovic A, Stefanovic K, Perovic M, Pantic I, et al.** Perinatal complications related to inherited thrombophilia: review of evidence in different regions of the world. *J Matern Neonatal Med [Internet]*. 2019;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1669017>
5. **Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M.** Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet [Internet]*. 2010;375(9713):500–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60996-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60996-X)
6. **Hasbún H. J, Conte L. G.** Manejo de la embarazada con trombofilia hereditaria. *Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]*. 2003 [cited 2020 Nov 4];68(6):458–70. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262003000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. **Grandone E, Tomaiuolo M, Colaizzo D, Ames P, Margaglione M.** Role of Thrombophilia in Adverse Obstetric Outcomes and Their Prevention Using Antithrombotic Therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Oct;35(07):630–43.
8. **Arachchillage DRJ, Makris M.** Reply to Comment on: Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(5):555.
9. **Bates SM.** Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: An update. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(3):287–300.
10. **Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA.** Thrombophilia and pregnancy complications. Vol. 16, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2015. p. 28418–28.
11. **Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al.** Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):154–64.
12. **Wahed A, Quesada A, Dasgupta A.** Thrombophilia and their detection. *Hematol Coagul*. 2020;265–76.
13. **Phillippe HM, Hornsby LB, Treadway S, Armstrong EM, Bellone JM.** Inherited thrombophilia. *J Pharm Pract*. 2014;27(3):227–33.
14. **Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, Manzato F, Lippi G.** Inherited thrombophilia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2006;43(3):249–90.
15. **Dinarvand P, Moser KA.** Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1281–5.
16. **Dahlbäck B.** Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):176–84.
17. **Ten Kate MK, Van Der Meer J.** Protein S deficiency: A clinical perspective. *Haemophilia*. 2008;14(6):1222–8.
18. **Bravo-Pérez C, Vicente V, Corral J.** Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol [Internet]*. 2019;12(6):397–405. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1611424>
19. **Moll S.** Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):367–78.
20. **Danilo C, Calvachi N.** Revisión. 2015;18(1):43–9.
21. **Otero, AM; Pou Ferrari, R; Pons, E; Lens, D; De Lisa E, Dellepiane, M; Storch E.** Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Médica del Uruguay*. 2004;20(2):106–13.
22. **Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I.** Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mar;361(9361):901–8.
23. **Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezal M.** Miscarriage Risk for Asymptomatic Women After a Normal First-Trimester Prenatal Visit. *Obstet Gynecol*. 2008 Mar;111(3):710–4.
24. **Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JHM, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al.** Genetic variants in pre-eclampsia: A meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 May;19(3):289–303.
25. **Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA.** Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498–509.
26. **Hotoleanu C.** Thrombophilia in Pregnancy. *Int J Cardiovasc Pract*. 2019;4(1):1–6.

27. **Ormesher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA.** 'To test or not to test', the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med.* 2017;10(2):61-6.
28. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
29. **Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW.** Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996 Apr;87(4):489-93.
30. **Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al.** Immunology: Antiphospholipid antibodies and 2-glycoprotein-i in 500 women with recurrent miscarriage: Results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995 Aug;10(8):2001-5.
31. **Balasz J, Creus M, Fábregues F, Reverter JC, Carmona F, Tàssies D, et al.** Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod.* 1996 Oct;11(10):2310-5.
32. **Kutteh WH.** Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1584-9.
33. **MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ.** The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1994 Feb;101(2):103-6.
34. **Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovotti M, Marelli G, Cortelazzo S.** Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol.* 1991 Jun;77(6):854-8.
35. **Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al.** Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):171-96.
36. **Aline D. do Prado, MD, Deise M. Piovesan, MD, Henrique L. Staub, MD, PhD, and Bernardo L. Horta, MD P.** Association of Anticardiolipin Antibodies. *Obstet Gynecol.* 2010 Dec;116(6):1433-43.
37. **Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR.** Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):614-20.
38. **Czwalinna A, Bergmann F.** Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):174-83.
39. **Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerlake S, Hunt BJ, Hughes GR.** A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 14(2):131-6.
40. **Connors JM.** Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-87.
41. **Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al.** The ASH choosing wisely® campaign: Five hematologic tests and treatments to question. *Blood.* 2013;122(24):3879-83.
42. **Trombofilia y Mujer. Cátedra de Hematología.** Facultad de Medicina. Universidad de la República. 2014.
43. **Silverman NS. American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG.** Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists - Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 2018;132(1):e18-34.
44. **Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, et al.** Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(4):469-78.
45. **Díaz, L; Medina, R; Sosa, L; Briozzo, L; Alonso, J; Pedreira, G; Manzano A.** Trombofilia y embarazo Pautas de diagnóstico y tratamiento. *Arch Med Interna.* 2011;2(33):801-20.
46. **Byrne S, Weaver DT.** Review of thromboembolic prophylaxis in patients attending Cork University Hospital. *Int J Clin Pharm.* 2013 Jun;35(3):439-46.
47. **Recurrent Miscarriage.** Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17).
48. **Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al.** ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018 Apr;2018(2):1-12.
49. **Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al.** A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Vol. 127, *Blood.* American Society of Hematology; 2016. p. 1650-5.
50. **Stephanie Viroga CR, Tarigo J, Noelia Speranza GT.** Perfil de consumo de medicamentos en mujeres embarazadas asistidas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y el Hospital de Clínicas. 2015;2(1):53-61.
51. **Louzada ML, Taljaard M, Langlois NJ, Kahn SR, Rodger MA, Anderson DR, et al.** Psychological impact of thrombophilia testing in asymptomatic family members. *Thromb Res [Internet].* 2011;128(6):530-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.05.024>
52. **Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CAJM, Middeldorp S.** The psychological impact of testing for thrombophilia: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1099-104.
53. **Cristina Legnani, Elisabetta Razzaboni, Paola Gremigni, Pio Enrico Ricci Bitti EF, Gualtierio Palareti.** Psychological impact of testing for thrombophilic alterations. 2006;348-55.
54. **Lua Grimalt O, Eliana Heresi M.** Estilos de apego y representaciones maternas durante el embarazo. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(3):239-46.