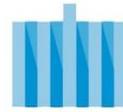


UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital de Clínicas
Cátedra de Hematología



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

**“ESTUDIO DE TROMBOFILIA EN MUJERES QUE
CURSARON UN EMBARAZO EN EL PERÍODO 2011-2020
EN URUGUAY”**

Ciclo de Metodología Científica II - 2020

Grupo de trabajo 25

Investigadores:

Fady Abi-Saab

Ricardo Escobar

Santiago Mérida

Gian Moraes

Natalia Pan

Tatiana Romero

Orientadoras:

Prof. Dra. Cecilia Guillermo

Prof. Agda. Dra. Sofía Grille.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| ÍNDICE | 1 |
| RESUMEN..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| OBJETIVOS | 14 |
| METODOLOGÍA | 15 |
| Criterios de inclusión | 15 |
| Definición operacional de las variables..... | 15 |
| Procedimientos para garantizar aspectos éticos | 18 |
| RESULTADOS..... | 20 |
| DISCUSIÓN | 25 |
| CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS..... | 28 |
| REFERENCIAS..... | 29 |
| AGRADECIMIENTOS | 34 |
| ANEXO 1..... | 35 |
| INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO..... | 35 |
| ANEXO 2..... | 37 |
| ANEXO 3..... | 39 |

RESUMEN

La noción de que algunas trombofilias adquiridas, como el síndrome antifosfolípido, predisponen a malos resultados obstétricos ha llevado a investigar si existe asociación entre estos 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 claves: 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, tanto venosos como arteriales.

La trombosis se define como la obstrucción del flujo sanguíneo causada por un coágulo. Esta entidad puede ocurrir tanto en arterias como en venas, aunque tanto las implicancias como la fisiopatología de ambos fenómenos difieren. La trombosis es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la sociedad moderna y es la resultante de un trastorno del equilibrio hemostático provocado por múltiples factores, lo que determina la notable complejidad de la patogenia de este proceso. Las causas más frecuentes de trombosis arteriales responden a la rotura de placas arterioscleróticas, esto envuelve a la disrupción del endotelio y la liberación de constituyentes de la placa al interior del vaso. En contraste, en el caso de las trombosis venosas generalmente existe un desbalance entre los factores procoagulantes y anticoagulantes del endotelio.⁽¹⁾

Se reconoce al embarazo como una situación fisiológica donde existe un aumento del riesgo trombótico de origen multifactorial. Por una parte, existe un aumento de la concentración de los factores de la coagulación V, VII, VIII, IX, X, XII y el factor de Von Willebrand, acompañados de un aumento notorio de las concentraciones de fibrinógeno circulantes. Los niveles plasmáticos de proteína S son bajos durante el embarazo, dificultando esto el diagnóstico de déficit hereditario de proteína S en las primeras etapas de gestación.⁽²⁾ Existe un aumento pequeño de la concentración proteína C durante la primera mitad del embarazo y se presume que esto tiene que ver con una función de mantenimiento durante el embarazo temprano.⁽³⁾ Durante la gestación, se observa una disminución de la fibrinólisis por aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I que posee efectos fisiológicos durante la placentación.⁽⁴⁾ Otras situaciones como el daño endotelial o la estasis sanguínea, principalmente en miembros inferiores por compresión de la vena ilíaca izquierda y arteria ilíaca derecha en el embarazo, generan, también, un aumento del riesgo trombótico durante el período gestacional.⁽⁵⁾

La incidencia aproximada de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en el embarazo en países europeos y Estados Unidos es estimado de 0.8 a 1.7 casos cada 1,000 embarazadas con una mortalidad de 1.1 a 1.5 muertes cada 100,000 partos. 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.⁽⁶⁾ Al estado de hipercoagulabilidad propio del embarazo, en ocasiones, se suman otros factores de riesgo que aumentan aún más la probabilidad de presentar esta complicación, siendo el más importante el antecedente de trombosis previa. Las trombofilias

ocupan un lugar relevante como factores de riesgo de trombosis durante el período grávido-
puerperal.

Por otro lado, se ha vinculado a los estados protrombóticos, hereditarios y adquiridos, con las complicaciones vasculares gestacionales (pérdida recurrente de embarazo, muerte fetal tardía, óbito, pre-eclampsia, restricción del crecimiento fetal, entre otras) y eso se sustenta en el hecho de que, para que se mantenga el embarazo, es necesario que exista una adecuada circulación placentaria. Existen complicaciones vasculares del embarazo que tendrían como mecanismo una disminución en la invasión trofoblástica, hipoperfusión útero-placentaria, hipoxia e isquemia placentaria.⁽⁷⁾ Aunque el rol de las trombofilias en abortos recurrentes podría ser explicado por microtrombosis placentaria, este no puede ser el caso en los abortos en el primer trimestre, antes de que la placenta se forme totalmente.⁽⁸⁾ A lo largo de los años se ha estudiado la relación que existe entre los diferentes estados protrombóticos hereditarios y adquiridos con estas complicaciones vasculares que determinan pérdidas de embarazo y complicaciones obstétricas.

Trombofilias Hereditarias y su relación con la gestación

Dentro de las trombofilias hereditarias, las mutaciones más frecuentemente observadas son el Factor V Leiden (FVL), el gen de la protrombina G20210A, el déficit de antitrombina y de proteína C y S.^(9,10)

Algunos autores clasifican las trombofilias hereditarias como débiles o fuertes (de bajo o alto riesgo) basado en la magnitud del riesgo trombótico que se les confiere. En diferentes guías puede verse como esta clasificación es variable y esto se debe en su mayoría al amplio intervalo de confianza considerado en las estimaciones del riesgo de las trombofilias menos frecuentes. A pesar de estas diferencias, la clasificación en trombofilias débiles y trombofilias fuertes aún se utiliza en la práctica clínica. El primer grupo corresponde a la presencia del FVL heterocigoto o Factor II G20210A heterocigoto y se caracterizan por ser trombofilias más comunes; las trombofilias hereditarias de alto riesgo son: FVL homocigota, Factor II G20210A homocigota, estados dobles heterocigotas de FVL y Factor II G20210A, déficit de proteína C, déficit de proteína S y déficit de antitrombina.⁽¹¹⁾

Las trombofilias hereditarias pueden ejercer su efecto pro-coagulante mediante dos principales mecanismos: la pérdida de función de los anticoagulantes endógenos (incluye déficit de antitrombina, proteína C y proteína S) y la ganancia de función de factores procoagulantes. La ganancia de función en la coagulación sanguínea puede llevarse a cabo por el aumento de la síntesis de una proteína normal (como es el caso de la mutación G20210A de la protrombina,

fibrinógeno y factores VIII, IX, X y XI) o debido a la falla en la regulación de una proteína normal (como es el caso de la mutación del FVL).

En condiciones fisiológicas el factor V es clivado por la proteína C activada teniendo éste un rol significativo en la cascada de coagulación. Existen mutaciones en el área de clivado del factor V que generan una resistencia del mismo a la activación por la proteína C.⁽¹²⁾ Existe una incidencia de mutación heterocigótica aproximada al 5% en caucásicos y la prevalencia de las mutaciones homocigotas es muy rara en la población general.⁽¹³⁾

Las mutaciones en el gen de la protrombina generan un aumento de los niveles plasmáticos de la misma con la consecuente activación de la trombina, el sitio de mutación ocurre por el cambio de un par de bases en la posición 20210 del cromosoma 11p-q12. Este tipo de mutación es la segunda causa más frecuente de trombofilia hereditaria luego de la mutación del FVL.⁽¹⁴⁾

La deficiencia de proteína C puede tener causas hereditarias o adquiridas, las causas hereditarias se dividen en dos clases, las tipo I relacionadas a disminución de la producción de proteína C funcional y las tipo II producidas por síntesis de proteína C disfuncional y con actividad reducida. Las deficiencias de tipo I son las más frecuentes y habitualmente existe una disminución de al menos 50% de la cifra normal de proteína C en plasma de los pacientes.⁽¹⁵⁾ Las causas adquiridas de deficiencia de proteína C son más comunes que las hereditarias, generalmente responden a enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K o presencia de sus antagonistas, coagulación intravascular diseminada, entre otros.⁽¹²⁾

La proteína S es una glicoproteína plasmática vitamina K dependiente, así como la proteína C, es sintetizada por hepatocitos y megacariocitos. Su función principal es actuar como un cofactor para la proteína C activada en el proceso de inactivación de los factores V y VIII, resultando en una disminución de la formación de trombina.⁽¹⁶⁾ Las causas hereditarias son de herencia autosómica dominante, puede existir una disminución de la proteína funcional (tipo I), producción de proteínas disfuncionales (tipo II) o un aumento de la unión de la proteína S al C4b del complemento.⁽¹⁷⁾

La antitrombina inhibe a la trombina y a otros factores como Xa, IXa, XIa, así como en las otras trombofilias hereditarias, existen dos tipos principales de alteraciones, la tipo I se encuentra generada por una producción reducida de antitrombina funcionalmente normal y la tipo II por la producción de antitrombina disfuncional.^(18,19) Existen deficiencias de antitrombina adquiridas, entre las que se encuentran la enfermedad hepática, síndrome nefrótico, coagulación intravascular diseminada.⁽¹⁸⁾

Respecto a la epidemiología, las trombofilias constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda y están presentes en la población general en el 2.8 al 7.9%. Como se mencionó anteriormente, uno de los tipos de trombofilias hereditaria es aquella relacionada a mutaciones en el FVL, la cual se encuentra en el 2-7% de la población general, siendo la más frecuente; en el caso de los tromboembolismos venosos asintomáticos, representa el 0.3% de los casos y un 17% de los sintomáticos. En cuanto a los demás tipos de trombofilias hereditarias, como mutación del gen de la protrombina G20210A, deficiencia de proteína S, deficiencia de proteína C y deficiencia de antitrombina, representan el 1-3%, 0.01-1%, 0.14-0.5% y 0.02-0.04% de la población general, respectivamente.⁽²⁰⁾ 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; así como una incidencia del 2% para déficit de anticoagulantes naturales.⁽²¹⁾

Respecto a la asociación de mala historia obstétrica y trombofilias hereditarias los datos son inconsistentes. Parecería existir una débil asociación con pérdidas en el segundo trimestre.⁽²²⁾ Dada la baja frecuencia en la población general de los déficits de antitrombina, proteína C y proteína S, la asociación de éstas y la pérdida recurrente de embarazo ha sido difícil de evaluar y los trabajos han arrojado resultados contradictorios. No existe asociación entre pérdida recurrente de embarazo embrionarias o pre-embrionarias y trombofilia hereditaria, aunque para algunos defectos como FVL, Factor II G20210A y el déficit de proteína S podría existir un discreto aumento. Con respecto a las pérdidas fetales, algunos estudios muestran aumento discreto del riesgo en pacientes con trombofilia hereditaria.^(22,23)

En las últimas dos décadas más de 75 estudios, incluyendo varios meta-análisis, han investigado la posible asociación entre trombofilia hereditaria y pre-eclampsia. Si bien se han obtenido resultados contradictorios, la mayoría de los estudios publicados en los últimos años no evidencian asociación entre trombofilia hereditaria y pre-eclampsia.⁽²⁴⁾

Trombofilia Adquirida - Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipídicos

Dentro de las trombofilias adquiridas se destaca el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) por su frecuencia e importancia clínica.^(9,10) El SAF puede ser causa de importante morbimortalidad al binomio materno-fetal: trombosis materna, restricción del crecimiento fetal, abortos recurrentes, complicaciones fetales, entre otros.

El SAF es el único tipo de trombofilia inducida por anticuerpos y es la causa más frecuente de trombofilia adquirida. En su patogenia existe un importante rol del endotelio, monocitos,

plaquetas y complemento en la inducción de fenómenos trombóticos y muerte fetal. El endotelio y los monocitos se activan frente a la estimulación por anti- β 2-glicoproteína-1 activada. El endotelio genera factores de adhesión celular y las plaquetas activadas aumentan la síntesis de tromboxano A2, todos estos procesos contribuyen al desarrollo de un estado procoagulante. Existe evidencia que indica una interferencia con la anexina A5, un anticoagulante natural, pudiendo favorecer la trombosis placentaria y muerte fetal. Estos fenómenos, junto a la respuesta inflamatoria producida por los anticuerpos antifosfolípidicos, genera daño en las células trofoblásticas produciendo pérdidas fetales.⁽²⁵⁾

En relación a las trombofilias adquiridas, el SAF es el más frecuente que presenta manifestaciones trombóticas y complicaciones obstétricas a lo largo del embarazo.⁽²⁶⁾

El diagnóstico de SAF se realiza basado en los criterios de Sapporo, por la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio. Son criterios clínicos: antecedente de trombosis arterial o venosa, muerte fetal posterior a las 10 semanas por causa inexplicable (muerte fetal tardía), preclampsia severa o eclampsia, parto prematuro antes de las 34 semanas o pérdida recurrente de embarazo (tres o más pérdidas de embarazos menores a 10 semanas de gestación, consecutivas no explicadas por causas anatómicas, hormonales o alteraciones cromosómicas maternas o paternas). En cuanto a los criterios de laboratorio están dados por: presencia de anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) o anti β 2-glicoproteína-1, en dos o más ocasiones con un lapso de tiempo entre las mismas de 12 semanas.^(27,28)

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. En algunos estudios de pérdida fetal mayor a 10 semanas, ésta ocurre con mayor proporción en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que en mujeres sin AAF (50 % versus 15% respectivamente). Además, más del 80% de las mujeres con AAF tenían al menos una muerte fetal, comparado con menos del 25% de las mujeres sin AAF ($p < 0.001$).⁽²⁹⁾ La asociación entre pérdida recurrente de embarazo y SAF se basa en su gran mayoría en estudios descriptivos. La mayoría reportan consistentemente que los AAF se detectan en una alta proporción de mujeres con pérdida recurrente de embarazo en comparación con los controles (mayor a 20% versus menor del 5%). Uno de estos estudios tenía como objetivo determinar la prevalencia del AL y aCL en mujeres con historia de pérdida de embarazo en el primer trimestre. De 243 pacientes, 47% tenían historia de dos abortos y 53% tenían historia de tres o más abortos. De las 243 mujeres investigadas, 16.8% tenían resultados patológicos de AL y aCL. En mujeres con historia de dos abortos, 15% tenían valores patológicos de aCL o AL; comparados con 18.5% de aquellas con tres o más abortos (no había diferencias

significativas).⁽³⁰⁻³⁴⁾ Dos revisiones sistemáticas han reportado asociación significativa entre el desarrollo de preeclampsia y aCL y posiblemente AL. En una de las revisiones se incluyeron 12 estudios en el metaanálisis; el OR para asociación de aCL con preeclampsia era 2.86 (IC 95% 1.37-5.98) mientras que el OR de aCL con preeclampsia severa era de 11.15 (IC 95% 2.66-46.75). Se concluye en dicho estudio que niveles moderados a altamente elevados de aCL se asocian con preeclampsia. En la segunda revisión sistemática, el OR para aCL era de 2,73 (IC 95% 1.65-4.51) y para AL 1.45 (IC 95% 0.70-4.61)¹⁵. Entre los pacientes con SAF, la frecuencia de restricción de crecimiento fetal era del 30%, significativamente más alto que en la población general (tasa de restricción de crecimiento fetal en la población general: 10%).⁽³⁵⁻³⁷⁾

Si bien su patogenia no es del todo entendida, existen perfiles de alto y bajo riesgo según la positividad de anticuerpos antifosfolípidos presentes. De esta forma, se considera de alto riesgo la positividad del anticoagulante lúpico, la triple positividad (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína-1) y la presencia aislada de anticardiolipina en títulos medios o altos en pacientes con lupus eritematoso sistémico.⁽³⁸⁾

En estudios prospectivos el riesgo de trombosis venosa durante el embarazo y puerperio era de 12% al 5% entre mujeres con SAF conocido (comparado con 0.025 a 0.1% en la población obstétrica general).^(37,39)

¿Cuáles son las indicaciones de estudio de trombofilias hereditarias y adquiridas?

Durante décadas se han realizado múltiples estudios, revisiones sistemáticas y guías acerca de las recomendaciones e indicaciones para el cribado y diagnóstico de trombofilias hereditarias y adquiridas frente a diversas situaciones clínicas y eventos trombóticos; tanto en población general como en población obstétrica, siendo hasta el momento controversial.

En el año 2013, la American Society of Hematology, realizó la recomendación de no indicar pruebas de trombofilia en aquellos adultos que presentaron un evento tromboembólico venoso asociado a trombosis venosa provocada.⁽⁴⁰⁾ Según el artículo publicado en 2017 en la Revista New England Journal of Medicine “Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis”, definen como factores que justificarían el realizar pruebas de trombofilia hereditaria a: evento de tromboembolia venosa (TEV) en menores de 40-50 años, historia familiar de primer grado de TEV a edades tempranas, eventos de TEV recurrentes, así como un evento de TEV en sitios inusuales como venas esplénicas o sistema nervioso⁽⁴¹⁾

A pesar de que varios estudios han demostrado que no es recomendable realizar cribado de trombofilias hereditarias en todas las mujeres previo a la utilización de anticonceptivos orales combinados, en aquellas mujeres que tengan antecedente familiar de primer grado de TEV antes de los 50 años y una trombofilia hereditaria conocida, se beneficiarían de dichas pruebas para la toma de decisiones respecto al uso de anticonceptivos.^(40,42)

Si bien en lo que respecta a las recomendaciones de estudio de trombofilias vinculadas a la paciente obstétrica es aún controvertido, se han establecido algunas situaciones en las cuales es recomendado la realización de cribado o estudio para trombofilias hereditarias y/o adquiridas.

Se recomienda solicitar anticuerpos antifosfolipídicos como parte del estudio de trombosis venosa o arterial no provocada. Además, dada la asociación de SAF con mala historia obstétrica, se recomienda valorar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en mujeres con historia de una pérdida fetal tardía y de pérdida recurrente de embarazo. El cribado en mujeres con antecedentes de parto pretérmino por preeclampsia e insuficiencia placentaria es algo controversial, ya que si bien es un criterio clínico de SAF, su tratamiento no mejora los resultados obstétricos.⁽⁴²⁾

Como fue expuesto anteriormente, existe gran controversia acerca de la asociación existente entre las trombofilias hereditarias, tanto con la mala historia obstétrica como con el riesgo incrementado de presentar una recurrencia de tromboembolia venosa, por lo que la indicación de estudio difiere entre diferentes opiniones de expertos y guías clínicas.

Mientras que para las pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), las trombofilias hereditarias incrementan el riesgo de tener un nuevo evento durante el embarazo, en aquellas pacientes sin historia previa solamente se ve incrementado el riesgo en pacientes portadoras de FVL homocigotas, FIIG20210A homocigotas y doble FVL/FIIG20210A heterocigotas, las cuales tienen muy baja prevalencia a nivel poblacional.⁽⁴³⁾

Por otro lado, 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 FIIG20210A 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.

Dado esta controversia, 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 la literatura y publicaron pautas nacionales que guiaban la indicación de estudio de trombofilia en la paciente obstétrica y su tratamiento. En el 2011 en situaciones controversiales se dejaba a criterio del médico tratante la posibilidad de solicitar trombofilia. En el 2014 se actualizaron dichas recomendaciones “Trombofilia y Mujer” 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.

Por otra parte, hoy en día la mayoría de las recomendaciones internacionales sugieren no estudiar trombofilia hereditaria en pacientes con complicaciones vasculares gestacionales. Las recomendaciones de la American College of Chest Physicians ya desde el 2012 planteaban que las pacientes con complicaciones obstétricas no debían ser estudiadas en búsqueda de trombofilias hereditarias.⁽⁴⁶⁾ Las guías del Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG) 2011 por otra parte, recomiendan la búsqueda de trombofilias hereditarias solo en los casos de pérdidas del segundo trimestre del embarazo y sugieren que la búsqueda se limite a FVL, Factor II G20210A y Proteína S.⁽⁴⁷⁾ En 2017 se publicaron las guías de la Sociedad Europea de Reproducción Asistida que recomiendan no estudiar trombofilias hereditarias en complicaciones vasculares gestacionales.⁽⁴⁸⁾

El uso de tratamiento farmacológico en mujeres embarazadas con trombofilia también es controversial, siendo el SAF la situación con mayor evidencia. En nuestro medio, la guía “Trombofilia y Mujer” del 2014, recomienda el siguiente abordaje: para pacientes con SAF y eventos trombóticos previos, anticoagulación con heparina durante el embarazo y hasta seis semanas post parto. El beneficio del agregado de ácido acetil salicílico (AAS) en esta situación es desconocido a pesar de que la mayoría de las mujeres lo reciben. Por otro lado, para pacientes sin eventos trombóticos previos, se desconoce el tratamiento óptimo; se aconseja un adecuado seguimiento y profilaxis con heparina hasta seis semanas postparto. Para pacientes con morbilidad obstétrica vinculada a SAF se sugiere heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas o intermedias asociado a AAS.

Respecto a la profilaxis o tratamiento con HBPM en mujeres con trombofilias hereditarias, la evidencia es escasa, razón principal por la cual el testeo de las mismas es controversial. Para la tromboprofilaxis la mayoría de las guías hacen una evaluación global del riesgo donde las

trombofilias hereditarias, sobre todo las de alto riesgo, son tenidas en cuenta como factor de riesgo. Las diferentes guías le dan un valor diferente según el tipo de trombofilia, la historia personal y familiar de trombosis.

En cuanto al manejo terapéutico de mala historia obstétrica y trombofilia hereditaria, la trombopprofilaxis 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. De hecho, existe un meta-análisis que muestra que no hay beneficio del tratamiento con HBPM en la prevención de pérdidas de embarazo tempranas y tardías en mujeres con trombofilia hereditaria.⁽⁴⁹⁾ Además, el tratamiento con heparinas conlleva un mayor riesgo de sangrado, osteoporosis, trombocitopenia inmune inducida por heparina, alergias, entre otras. 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 las pautas 2020 donde se va a sugerir no realizar HBPM en este tipo de pacientes.

Por otro lado, 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. En el año 2011, se revisaron estos conceptos en la guía “Trombofilia y embarazo. Pautas de diagnóstico y tratamiento” donde se concluye que no existe evidencia suficiente para realizar seguimiento con D-dímeros de pacientes embarazadas con trombofilia o complicaciones obstétricas.⁽⁴⁵⁾ No existe hasta el momento estudios que contradigan dicha conclusión.

Finalmente, como fue previamente detallado, el screening de trombofilias adquiridas o hereditarias tiene sus indicaciones precisas. No existe evidencia que justifique la utilización del tamizaje o screening de trombofilia en la población general. Adicionalmente, el tratamiento con anticoagulantes durante el embarazo también tiene sus indicaciones precisas y no hay evidencia que demuestre un claro beneficio de su utilización en pacientes sin historia trombótica previa, sin mala historia obstétrica o con algunos tipos de trombofilias. El screening sistemático de trombofilia llevaría sin duda a una sobreutilización de heparina y por tanto de un mayor número de complicaciones. Adicionalmente, es importante destacar la importancia del impacto psicológico frente al diagnóstico de trombofilias ya que en algunas mujeres puede provocar ansiedad y miedo desproporcionados 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 posibilidad de presencia de trombofilias en todas o casi todas las mujeres embarazadas y/o con deseo reproductivo. Al afirmar que existe una fuerte asociación entre “la trombofilia” y determinadas complicaciones del embarazo (abortos recurrentes, muerte fetal, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia severa o eclampsia) se instala y refuerza el temor de un público particularmente sensibilizado ante la perspectiva de un embarazo. Dentro de la región, en Argentina existe una problemática similar que ha hecho que exista un proyecto de ley para incorporar de forma obligatoria, como práctica rutinaria de control, el estudio de detección de trombofilia para mujeres embarazadas en todos los establecimientos públicos o privados. Todo esto ha llevado a que en algunas instituciones de salud de nuestro país se realice un screening sistemático de trombofilias hereditarias y adquiridas a toda mujer embarazada en el primer control del embarazo.

[\(http://www.grupocaht.com/ley-de-trombofilia-2/](http://www.grupocaht.com/ley-de-trombofilia-2/)

[http://www.sah.org.ar/revista/numeros/06%20vol%2020%202016.pdf\).](http://www.sah.org.ar/revista/numeros/06%20vol%2020%202016.pdf)

Como consecuencia de esto, numerosas mujeres embarazadas sin antecedentes solicitan, y a veces exigen, a sus obstetras tratantes la derivación al hematólogo y/o el estudio de trombofilia. Las creencias, miedos y mitos que se han identificado en la población general en relación fundamentalmente 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.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el estudio y tratamiento de trombofilia en embarazos cursados durante el período 2011 – 2020 en Uruguay.

Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de trombofilia en la muestra de mujeres embarazadas entre 2011-2020 en Uruguay.
- Evaluar los motivos más frecuentes en la indicación de estudios de trombofilia en el embarazo.
- Realizar una aproximación de los tipos más frecuentes de trombofilia (hereditarias y adquiridas) diagnosticadas durante el embarazo en nuestro medio.
- Comparar la frecuencia de indicación de estudios de trombofilia en embarazadas en el subsector público y privado de nuestro sistema de salud.
- Comparar la frecuencia de indicación de estudios de trombofilia en embarazadas en el interior y en la capital del país.
- Valorar las medidas terapéuticas utilizadas según los resultados de los estudios de trombofilia en el embarazo.
- Evaluar el resultado final de los embarazos estudiados.
- Evidenciar el impacto del diagnóstico de trombofilia en la mujer gestante con respecto a la percepción de su salud.

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.

Para la obtención de la muestra, 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 los 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.

Definición operacional de las variables

Las variables utilizadas 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. La definición conceptual, la operacionalización y el tipo y escala de cada variable se detalla a continuación.

1. Nombre: Edad.

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el inicio del estudio.

Operacionalización: se preguntará la edad de las mujeres en el cuestionario

Tipo y escala: cuantitativa continua.

Conjunto de valores: 18 hasta 60 años.

2. Nombre: departamento y ciudad.

Definición conceptual: lugar donde reside la encuestada.

Operacionalización: se preguntará el departamento y ciudad de residencia de la encuestada.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: departamentos de Uruguay.

3. Nombre: Prestador de salud.

Definición conceptual: servicio de salud en el que se asistió la encuestada en cada embarazo.

Operacionalización: se preguntará si se asiste en prestador público o prestador privado.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: prestadores de servicios de salud en Uruguay.

4. Nombre: embarazos.

Definición conceptual: estado fisiológico donde la mujer posee en su útero el producto de gestación.

Operacionalización: se preguntará la cantidad de veces que ha estado embarazada.

Tipo y escala: cuantitativa discreta.

Conjunto de valores: uno en adelante.

5. Nombre: control de embarazo.

Definición conceptual: seguimiento clínico y paraclínico del embarazo.

Operacionalización: se indagará la cantidad de controles durante el embarazo.

Tipo y escala: cuantitativa discreta.

Conjunto de valores: cero en adelante.

6. Nombre: producto de gestación.

Definición conceptual: resultado de la gestación.

Operacionalización: se preguntará si el producto fue un recién nacido vivo, un aborto espontáneo u óbito fetal.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: recién nacido vivo prematuro, recién nacido vivo a término, aborto espontáneo antes de las 10 semanas, aborto espontáneo después de las 10 semanas u óbito fetal.

7. Nombre: estudios de trombofilia durante el embarazo.

Definición conceptual: estudio paraclínico para trombofilias hereditarias o adquiridas.

Operacionalización: se preguntará indicación y tipo de estudios de trombofilia durante el embarazo.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: estudiada, no estudiada y tipo de estudio.

8. Nombre: tratamiento anticoagulante y/o antiagregante durante el embarazo.

Definición conceptual: uso de anticoagulantes o antiagregantes durante el embarazo.

Operacionalización: se preguntará uso de heparina de bajo peso molecular, AAS y warfarina en el embarazo.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: utilizó heparina, AAS, warfarina o ninguno de estos fármacos.

9. Nombre: impacto del diagnóstico de trombofilia.

Definición conceptual: impacto psicológico del diagnóstico de trombofilia sobre su percepción del embarazo y su estado de salud.

Operacionalización: se cuestionará sobre cómo impactó en su embarazo el conocimiento de ser portadora de una trombofilia.

Tipo y escala: cualitativa ordinal.

Conjunto de valores: impacto negativo, no tuvo impacto, impacto positivo.

10. Nombre: antecedentes personales de trombosis o trombofilia.

Definición conceptual: conocimiento de diagnóstico previo de trombofilia o eventos trombóticos.

Operacionalización: se preguntará si posee diagnóstico de trombofilia previo a los embarazos o ha tenido eventos trombóticos en el pasado.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: diagnóstico de trombofilia, no diagnóstico de trombofilia, antecedentes de eventos trombóticos, sin antecedentes de eventos trombóticos.

11. Nombre: antecedentes familiares de mal resultado obstétrico.

Definición conceptual: abortos espontáneos u óbitos fetales reiterados en familiares de primer y segundo grado.

Operacionalización: se preguntará presencia de familiares de primer y segundo grado con historia de malos resultados obstétricos.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: si o no.

12. Nombre: antecedentes familiares de eventos trombóticos recurrentes o historia de trombofilia.

Definición conceptual: presencia de familiares de primer y segundo grado con antecedentes de trombosis recurrente o diagnóstico de trombofilia.

Operacionalización: se indagará el tipo de trombofilia, presencia de trombosis recurrente y grado de parentesco.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: presencia o ausencia de trombofilia y eventos trombóticos recurrentes. Madre, padre, hermanos, abuelo y abuela.

13. Nombre: Seguimiento con D-dímero

Definición conceptual: seguimiento del embarazo con D-dímeros

Operacionalización: se indagará qué embarazos fueron seguidos con D-dímeros.

Tipo y escala: cualitativa nominal.

Conjunto de valores: sí, no.

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 (Anexo 1).

El presente proyecto fue presentado para el análisis de los aspectos éticos y su aprobación al Comité de Ética del Hospital de Clínicas (Anexo 3). 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

Fueron encuestadas 2085 mujeres, de las cuales nueve no otorgaron su consentimiento para continuar. 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. Se excluyeron dos encuestadas por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio, una menor de 18 y otra mayor de 60 años.

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. Del total de encuestadas, 1123 residen en el departamento de Montevideo y 813 en el resto del país. 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

| Departamento | Nº 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 |

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

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. (Fig. 1)

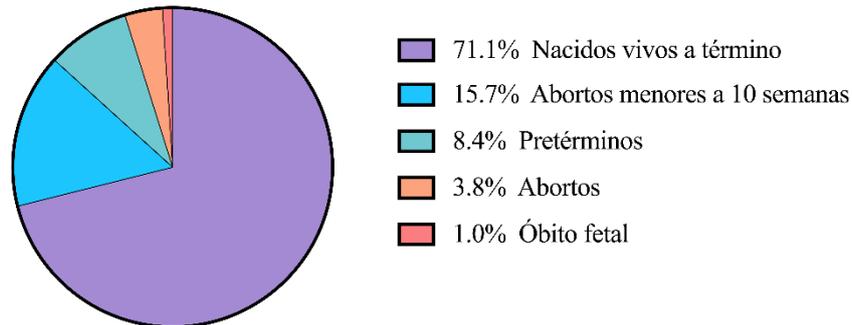


Figura 1- Finalización de los embarazos de las 1590 mujeres que respondieron esta pregunta. Los datos se expresan en frecuencias relativas (%).

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. (Fig. 2)

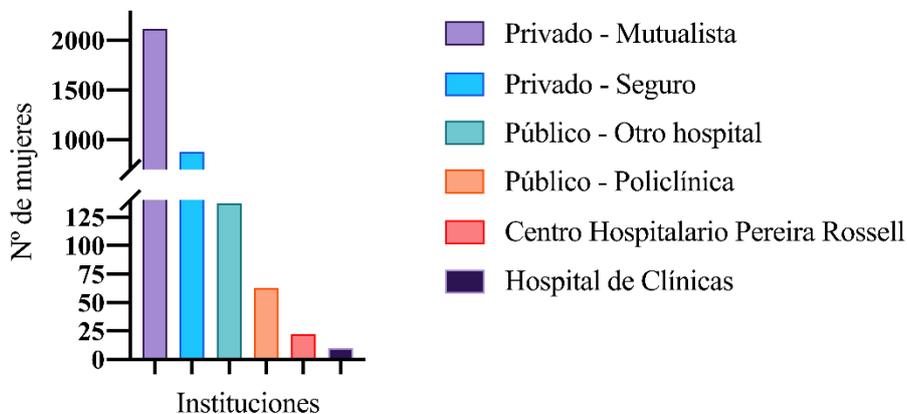


Figura 2 - Distribución de los embarazos según institución en la que se controlaron. Se muestra la frecuencia absoluta (n) de embarazos por institución.

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 trombotico 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) de las mismas 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. (Fig. 3)

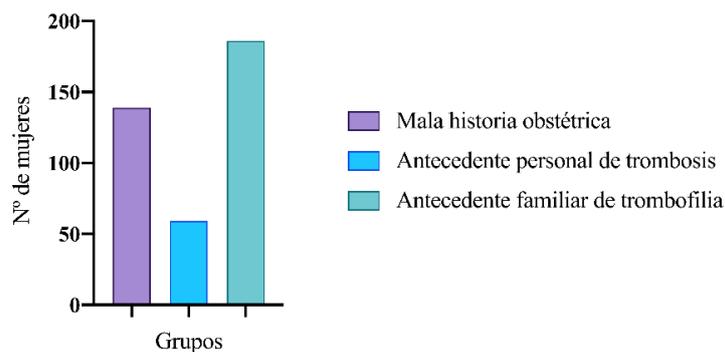


Figura 3 – Frecuencia absoluta (n) de mujeres que refirieron tener algún evento que puede ser considerados como indicación de estudio de trombofilias (mala historia obstétrica, antecedente personal de trombosis y antecedente familiar de trombofilia)

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 Fig. 4 se muestra dicho impacto en las mujeres que refieren tener diagnóstico de trombofilia.

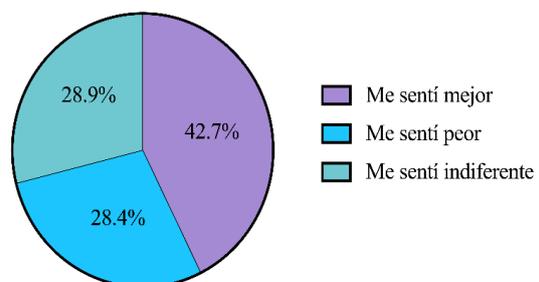


Figura 4 - Impacto psicológico del diagnóstico de trombofilia

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 realizado 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.

| 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%) |

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

Mediante un test de χ^2 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 ($p = 0.926$). Tampoco fue significativo 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 $p < 0.001$.

Asimismo, hubo 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 Fig. 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 ($p = 0.079$).

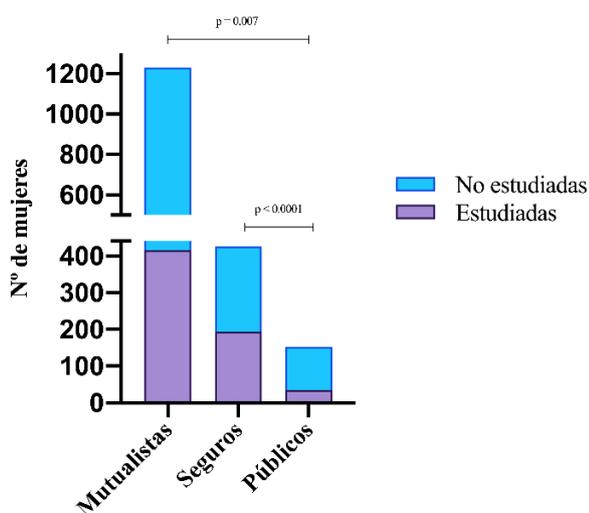


Figura 5 - Número de mujeres estudiadas para alguna trombofilia según institución de control del embarazo. Se muestra valor de p entre los grupos que arrojaron diferencias estadísticamente significativas.

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 (Fig. 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 ($p<0.0001$).

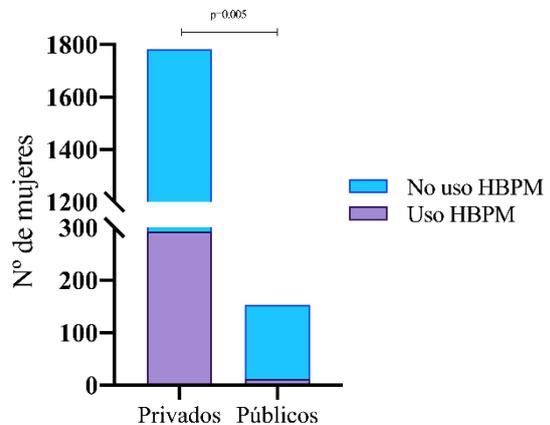


Figura 6 - Uso de heparina durante algún embarazo según institución de control del embarazo.

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 (Fig. 7).

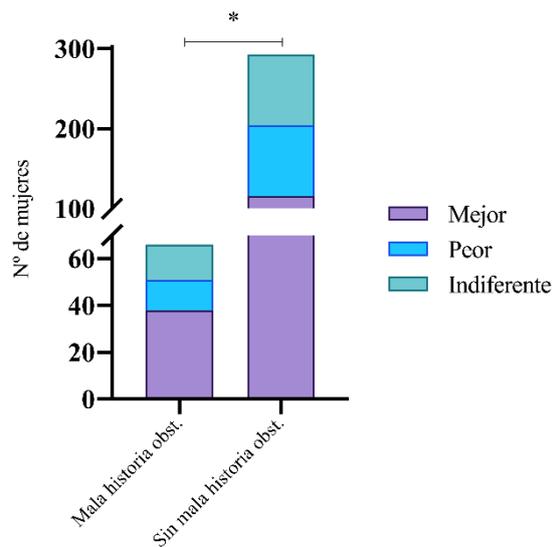


Figura 7 - Impacto psicológico del diagnóstico de trombofilia en mujeres con o sin mala historia obstétrica. * $p=0.021$ considerando quienes refirieron sentirse mejor y quienes refirieron sentirse peor.

DISCUSIÓN

En nuestro grupo de investigación predominaba la percepción de que en Uruguay existe un sobreestudio 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 páginas de Facebook, Instagram, Twitter 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. Además, se ha visto últimamente un incremento en el número de grupos en la región que, sin una evidencia científica demostrable, promueven el sobreestudio y sobretratamiento de trombofilia.

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. Existe un estudio reciente realizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) que evalúa la utilización de fármacos durante el embarazo y arroja que solamente un 1.3% de las encuestadas utilizó heparina durante la gestación.⁽⁵⁰⁾ Los datos obtenidos por nuestra encuesta informaron un porcentaje ligeramente mayor de mujeres en el sector público tratadas con heparina, esto puede deberse a que, dentro de nuestro grupo pertenecientes al sector público, incluimos a otros hospitales y policlínicas, además del CHPR.

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.

No existen estudios que informen una asociación significativa entre el impacto psicológico y el diagnóstico de trombofilia.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Dado el lugar y valor que la sociedad y la cultura le han dado a la maternidad, para la mujer, el embarazo representa uno de los eventos más importantes en su vida. Si bien nuestro estereotipo sociocultural muestra estos procesos como ocurriendo tranquilamente y en general, sin alteración, la realidad es bien distinta y no se trata de tareas psicológicas sencillas. El embarazo es un período de crisis del desarrollo psicológico, en el que intervienen aspectos fisiológicos y dinámicos vinculados al nivel de madurez emocional de la

mujer embarazada (el sentido de femineidad, la presencia de conflictos no resueltos y la relación temprana madre – hija). La mujer embarazada se caracteriza por su vulnerabilidad emocional y su ambivalencia. Junto al deseo de ser madre, está el temor a la experiencia del embarazo, al parto y temor también por la salud del bebe. Estos hechos probablemente se vean intensificados ante el diagnóstico de una “enfermedad” no esperable y que es vista como que amenaza la salud materna y fetal.⁽⁵⁴⁾

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.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Con este estudio pudimos evidenciar 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, además, 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.trombofiliaymujer.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.

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 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.

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, Permezel 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 β 2-glycoprotein-i in 500 women with recurrent miscarriage: Results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995 Aug;10(8):2001–5.
31. Balasch 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. Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):174–83.
39. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake 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. Trombophilia 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, Gualtiero 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.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestras orientadoras, Prof. Dra. Cecilia Guillermo, Prof. Agda. Dra. Sofía Grille y 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.

ANEXO 1

Previo al inicio de la encuesta se brindó la información del proyecto y se solicitó en forma digital su consentimiento como se muestra a continuación. Ejemplo en Anexo 2.

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

“Estudio de trombofilia en mujeres uruguayas que hayan cursado un embarazo en el periodo 2011-2020”

El objetivo de este trabajo es evaluar el estudio de trombofilias en mujeres uruguayas embarazadas en el periodo agosto del 2011 a mayo del 2020. Es llevado a cabo por estudiantes avanzados de la carrera Dr. en Medicina y docentes de la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas, Universidad de la República.

Las trombofilias son enfermedades, hereditarias o adquiridas, que aumentan el riesgo de tener una trombosis. Mientras que para el Síndrome antifosfolípídico (un tipo de trombofilia) existe evidencia científica de que se asocia con los malos resultados obstétricos, para las trombofilias hereditarias dicha asociación no es tan clara. Por otro lado, para las trombofilias hereditarias no hay evidencia de que exista un tratamiento eficaz.

Se evaluará, también, la frecuencia de indicación de estudio de trombofilia en las mujeres uruguayas, los motivos por los cuales son estudiadas y se estudiará la frecuencia y motivo del uso de heparina y aspirina durante la gestación. Se compararán centros públicos y privados y del interior y la capital del país.

La importancia de su participación en este estudio es que colaborará en conocer cómo han sido estudiadas las mujeres embarazadas en nuestro país. En Uruguay no hay estudios similares y podría contribuir a mejorar la asistencia de otras mujeres embarazadas en el futuro.

Si usted acepta participar de este estudio, tendrá que contestar un cuestionario en línea de no más de 10 minutos. Usted no recibirá ninguna compensación económica por responder la encuesta. Podrá retirarse de la investigación en cualquier momento sin necesidad de brindar justificaciones ya que podrá modificar sus respuestas incluso después de haber completado la encuesta.

Sus datos serán anónimos y tratados con confidencialidad por el equipo de investigación. Los resultados del estudio podrán ser publicados en revistas científicas, congresos médicos o reuniones científicas.

El equipo de investigación le agradece por su tiempo, tanto si decide participar como si no lo hace, y queda a disposición por cualquier consulta.

Investigadores responsables:

Prof. Dra. Cecilia Guillermo, Prof. Adj. Soffa Grille.

Br. Fady Abi-Saab, Br. Ricardo Escobar, Br. Santiago Mérida, Br. Gian Moraes,

Br. Natalia Pan, Br. Tatiana Romero.

Contacto:

trombofilia2020@gmail.com

ANEXO 2

A continuación, se muestra un ejemplo de toma de consentimiento informado utilizando SurveyMonkey.

Estudio de trombofilia en mujeres uruguayas que hayan cursado un embarazo en el periodo 2011-2020

ENCUESTA 2020 - INVESTIGACIÓN FACULTAD DE MEDICINA

El objetivo de este trabajo es evaluar el estudio de trombofilias en mujeres uruguayas embarazadas en el periodo agosto del 2011 a mayo del 2020. Es llevado a cabo por estudiantes avanzados de la carrera Dr. en Medicina y docentes de la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas, Universidad de la República.

Las trombofilias son enfermedades, hereditarias o adquiridas, que aumentan el riesgo de tener una trombosis. Mientras que para el Síndrome antifosfolipídico (un tipo de trombofilia) existe evidencia científica de que se asocia con los malos resultados obstétricos, para las trombofilias hereditarias dicha asociación no es tan clara. Por otro lado, para las trombofilias hereditarias no hay evidencia de que exista un tratamiento eficaz.

Se evaluará, también, la frecuencia de indicación de estudio de trombofilia en las mujeres uruguayas, los motivos por los cuales son estudiadas y se estudiará la frecuencia y motivo del uso de heparina durante la gestación. Se compararán centros públicos y privados y del interior y la capital del país.

La importancia de su participación en este estudio es que colaborará en conocer cómo han sido estudiadas las mujeres embarazadas en nuestro país. En Uruguay no hay estudios similares y podría contribuir a mejorar la asistencia de otras mujeres embarazadas en el futuro.

Si usted acepta participar de este estudio, tendrá que contestar un cuestionario en línea de no más de 10 minutos. Usted no recibirá ninguna compensación económica por responder la encuesta. Podrá retirarse de la investigación en cualquier momento sin necesidad de brindar justificaciones.

Sus datos serán tratados con confidencialidad por el equipo de investigación y, en ningún momento, se revelará su identidad. Los resultados del estudio podrán ser publicados en revistas científicas, congresos médicos o reuniones científicas.

El equipo de de investigación le agradece por su tiempo, tanto si decide participar como si no lo hace, y queda a disposición por cualquier consulta.

Investigadores responsables: Prof. Dra. Cecilia Guillermo, Prof. Adj. Sofía Grille.

Br. Fady Abi-Saab, Br. Ricardo Escobar, Br. Santiago Mérida, Br. Gian Moraes, Br. Natalia Pan, Br. Tatiana Romero.

OK

1. ¿Esta de acuerdo en seguir con la encuesta?

SI

NO

SIGUIENTE

Powered by
 **SurveyMonkey**
See how easy it is to [create a survey](#).

Si la participante selecciona “Sí”, podrá continuar con la encuesta. En caso que de seleccionar “No”, SurveyMonkey finalizará la encuesta.

ANEXO 3

A continuación, se muestra la aprobación de la investigación por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 24 de Junio de 2020

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 24 de Junio de 2020

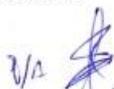
En relación al proyecto presentado por la Cátedra de Hematología

"Estudio de Trombofilia en mujeres uruguayas que hayan cursado un embarazo en el período 2011-2020"

Investigadores Responsables: Dras. Sofia Grille y Cecilia Guillermo; Bres Fady Abi- Saab, Ricardo Escobar, Santiago Mérida, Gian Moraes, Natalia Pan, Tatiana Romero

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 24 de Junio de 2020 hasta la fecha de finalización del mismo.



Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

Integrantes del Comité de Ética del Hospital de Clínicas

| | |
|--|--|
| Prof. Dr. Raúl Ruggia | Coordinador – Ex Director de Neuropediatría |
| Dra. Gabriela Ballerio | Abogada- Asistente Académica de Dirección |
| Prof. Adj. Dra. Aurana Erman | Ex- Profesora Adjunta de Neurocirugía Especialista en Medicina Legal |
| Prof. Agda. Lic. Enf. Inés Umpiérrez | Integrante Licenciada en Enfermería |
| Prof. Adj. Dra. Leticia Cuñetti Terapéutica | Ex- Profesora Adjunta de Farmacología y Especialista en Nefrología y Farmacología |
| Lic. Psic. Sandra Torres | Secretaría Administrativa |
| Lic. C. P. Nadia Almeida | Secretaría Administrativa |