



ELEGIR CON PRUDENCIA Y EVIDENCIA NOTA Nº 1

ACTUALIZACION SEPTIEMBRE 2023 (1° versión 2015, 2° versión marzo 2021)

TROMBOFILIA HEREDITARIA

La trombofilia no es una enfermedad, es una predisposición a la formación espontánea de trombos, tanto en el territorio venoso como arterial. Puede ser hereditaria o adquirida. Es muy importante remarcar que la búsqueda de trombofilias no debe ser rutinaria. Su solicitud debe ser selectiva y precisa.

Las trombofilias hereditarias incluyen: déficit de Antitrombina, déficit de Proteína C, déficit de Proteína S, Mutación del gen de la protrombina (PT 20210A) y Factor V Leiden (FVL).

NO está indicado el estudio del Polimorfismo del PAI (frecuencia en la población: 50% para el 4G/5G y 25% para el 4G/4G) ni el de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) variante termolábil (frecuencia en la población: 40% para el heterocigota y 10% para el homocigota), ya que ninguno de los dos ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para trombosis venosa.

Luego de un evento tromboembólico venoso (EDEV) **provocado** el riesgo de recurrencia es muy bajo y el mismo NO aumenta en presencia de trombofilia. La **presencia de trombofilia** en este contexto **SOBREESTIMA** el riesgo de recurrencia y **no cambia la conducta terapéutica**.

El riesgo de recurrencia de una EDEV provocada por embarazo, puerperio o uso de anticonceptivos combinados es de cada 50/1000 en el primer año. Las guías de ASH publicadas este año sugieren el testeo de trombofilia en esta población, y en base a resultados definir tiempo de tratamiento (recomendación condicional).

El riesgo de recurrencia luego de trombosis **no provocada** es del 30% en los primeros 5 años del evento. En este caso, los tests negativos para búsqueda de trombofilia NO deben subestimar el riesgo de recurrencia. Tener en cuenta que el FVL y PT 20210 heterocigota NO aumentan el riesgo de recurrencia de manera significativa. **En pacientes con trombosis no provocada tener o no trombofilia NO cambia la conducta terapéutica.**

NO se recomienda la búsqueda de trombofilia en familiares asintomáticos de un paciente con EDEV o trombofilia hereditaria. El antecedente de EDEV de familiar a temprana edad (<50 años) confiere el riesgo suficiente como para tomar medidas de prevención primaria ante exposición a factores protrombóticos de alto riesgo.

El riesgo relativo de EDEV en mujeres con trombofilia en tratamiento con anticonceptivos con estrógenos aumenta significativamente pero el riesgo absoluto es bajo. NO se recomienda el screening de trombofilia a mujeres de la población general que deseen tratamiento con anticonceptivos combinados. En mujeres con FVL /PT20210 heterocigota y que toman anticonceptivos orales, el riesgo de EDEV aumenta 6 veces (RR 5.89 CI 95% 4.21-8.23. Riesgo absoluto: 0.49-2/ 100 año píldora). En mujeres que presentan FVL /PT20210 homocigota, doble heterocigota, o déficit de proteína C o S o AT, la toma de anticonceptivos orales aumenta 7 veces el riesgo de EDEV (RR: 7.15 CI 95% 2.93-17.45. Riesgo absoluto: 4.3-4.6 por 100 año píldora). Presentar historia familiar de EDEV predice un elevado riesgo trombótico asociado a tratamiento con estrógenos. Un test de trombofilia negativo podría **SUBESTIMARLO**. **No se recomienda búsqueda de trombofilia en mujeres asintomáticas con antecedentes familiares de EDEV que desean utilizar anticonceptivos.**

Respecto a la búsqueda de **trombofilia en mujeres que desean embarazo hay que considerar que, si presentan antecedentes de EDEV no provocada, asociada a estrógenos o a embarazo no se benefician con la búsqueda de trombofilia.** La presencia o ausencia de trombofilia hereditaria no



modifican el hecho que deben recibir anticoagulación o trombotoprofilaxis según el caso.

La guía RCOG recomienda que en caso de deseo de embarazo/embarazo en mujer asintomática y ETEV en múltiples miembros su familia, podría buscarse la presencia de déficit de Antitrombina dado que su positividad podría modificar la conducta terapéutica.

La guía ACOG recomienda considerar estudio de trombofilia hereditaria si existe historia de ETEV, con o sin desencadenante, y en caso de antecedentes familiares asociada a trombofilia de alto riesgo. Si amerita o no la búsqueda deberá ser considerado por el profesional. NO debe buscarse trombofilia hereditaria en caso de pérdida fetal recurrente o antecedentes de complicaciones obstétricas. (ALIFE 2)

La búsqueda de trombofilias hereditarias **no** debe ser **rutinaria** en mujeres que se someterán a tratamiento de **fertilización asistida**. El mayor riesgo trombótico lo presentan aquellas pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo. En este grupo de mujeres no hay mayor prevalencia de trombofilia hereditaria.

Por lo expuesto, el estudio de trombofilia hereditaria debe ser selectivo y sólo pedirlo si cambia la conducta terapéutica. Es importante explicar al paciente las implicancias de los resultados a fin de no estigmatizar con el diagnóstico ni promover estudios familiares innecesarios.

Grupo de Trabajo de Hemostasia en la Mujer

Bibliografía

- Genetic Testing for Thrombophilia. Plenary Lecture at the ISTH 2015 Congress. Canada - Toronto. Louis B Jaques
- Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a April 2015
- Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b April 2015
- Inherited thrombophilias in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 138: Obstet Gynecol. 2013 Sep;122(3):706-17
- ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med 2013 Feb; 15(2): 153-6.
- VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.
- Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41:92-128.
- ACOG Practice Bulletin. Inherited Thrombophilia in Pregnancy. Number 197. Obstetrics & Gynecology 2018;132: e18-e34.
- American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018; 2 (22): 3317–3359.
- ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in Pregnancy. Number 196. Obstetrics & Gynecology 2018;132: e1-e17.



-
- Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis (2016) 41:154–164
 - Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37^a. April 2015
 - Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018, Vol. 24(2) 217-225
 - Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med 2017;377:1177-87.
 - Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2016; DOI: 10.1111/jth.13349
 - Tromboembolismo venoso en embarazo y técnicas de reproducción asistida. Grupo Caht 2018
 - Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for the management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv 2023 doi: 10.1182
 - Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomized controlled trial. Lancet 2023 doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693