



UNIVERSIDAD DE
VALLADOLID
FACULTAD DE
MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
**TROMBOFILIAS
HEREDITARIAS.
PREVENCIÓN.**
UNA REVISIÓN NARRATIVA

AUTORA:
Inés García Díaz

GRADO EN MEDICINA

TUTOR:
Juan José Tellería Orriols

Curso:
2024-2025

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	2
MÉTODOS	3
DESARROLLO.....	3
TIPOS DE TROMBOFILIAS HEREDITARIAS.....	4
PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS TROMBOFILIAS	7
SITUACIONES CLÍNICAS	7
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Las trombofilias son cualquier alteración ya sea congénita o adquirida, que favorece la presentación de un fenómeno trombótico, el cual afecta habitualmente al territorio venoso [1]. Las causas congénitas reciben el nombre de trombofilias hereditarias, entre las cuales las más estudiadas son: el Factor V Leiden (FVL), la mutación en el gen de la protrombina (protrombina G20210A), la deficiencia de Proteína S (PS), la deficiencia de proteína C (PC) y la deficiencia de Antitrombina (AT).

La formación de este trombo es multifactorial y puede deberse, como ya hemos mencionado, a causas congénitas (las llamadas trombofilias hereditarias, en las que nos centraremos a lo largo de este trabajo) y/o a causas adquiridas, como pueden ser los períodos de embarazo y posparto, neoplasias, obesidad, el hábito tabáquico, el síndrome antifosfolípido y el uso de fármacos comunes como los anticonceptivos, o simplemente verse favorecida por la edad avanzada.

La trombosis venosa (TV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La TV tiene una incidencia anual aproximada en población europea de 1 por 1000 adultos al año [2]. Aumenta notablemente con la edad y varía en función del grupo étnico. Asimismo, se calcula que la tasa de incidencia global (IG) por cada 100.000 habitantes de trombosis venosa es (IG= 115-269), pudiendo incluso llegar a ser comparable a la del infarto de miocardio (IG= 139,3) [3].

Por otro lado, es importante destacar que la mortalidad al mes del evento trombótico se sitúa alrededor del 6% en el caso de la TVP y en torno al 10% en la EP, pudiendo llegar a ser mayor. Ambas entidades presentan también una morbilidad significativa. En el caso de la TVP hasta un 50% de los pacientes pueden presentar un síndrome posttrombótico, [4] caracterizado por dolor crónico en la zona afecta, edema y úlceras. La EP, por su parte, puede provocar una insuficiencia cardiaca derecha, disnea y disminución de la capacidad funcional de los pacientes, afectando a su calidad de vida y pronóstico vital.

Es evidente, por tanto, la importancia epidemiológica de la trombosis venosa y la significativa morbilidad que puede asociar. No obstante, dada su multifactorialidad, la contribución específica de las trombofilias hereditarias es motivo de debate. Esto se suma a la relativa baja prevalencia de las mismas y a su distribución geográfica variable.

No está aun totalmente establecido cuándo estaría indicado un cribado genético de estas alteraciones, ni cuál es su utilidad real desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y preventivo. El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía disponible en busca de respuestas a estas cuestiones y aclarar en qué casos y en qué pacientes estaría indicado el diagnóstico genético de estas entidades.

Por otra parte, las trombofilias hereditarias se han relacionado clásicamente con diversa morbilidad obstétrica, como abortos de repetición o el desprendimiento prematuro de placenta, aunque la literatura al respecto muestra datos dispares. Asimismo, no existe un consenso sobre la indicación o contraindicación

del uso de anticonceptivos orales combinados en pacientes con estas trombofilias, aspectos que también trataremos de abordar a lo largo del presente trabajo.

En cuanto a las limitaciones de la presente revisión, se trata de una revisión narrativa sobre un tema muy amplio, que no busca en sí misma resolver con evidencia sólida y concluyente las preguntas planteadas. Debido a su carácter narrativo no se ha seguido una metodología estrictamente sistemática, pero sí trata de mantener el mayor rigor científico. Su objetivo, por tanto, es realizar una revisión crítica de una parte de la literatura publicada sobre el tema, reunir y comprender información sobre el mismo, para poder ofrecer así una visión global y crítica.

MÉTODOS

En este apartado explicaremos los métodos seguidos para la realización de esta revisión bibliográfica narrativa. Las principales fuentes de búsqueda fueron bases de datos médicas como *PubMed*, *Uptodate*, y *OMIM*.

La primera búsqueda realizada se realizó en *PubMed*. Los términos de búsqueda usados fueron términos MeSH de la siguiente forma: "Thrombophilia/genetics"[Mesh] AND "Thrombophilia/prevention and control"[Mesh]. Se usaron estos términos para centrar la búsqueda en trombofilias de tipo hereditario y, usando el operador booleano "AND", revisar lo escrito sobre la posible prevención de eventos trombóticos en estas pacientes. Se obtuvieron resultados de publicaciones entre los años 1997 y 2025. Se tuvieron en cuenta aquellos artículos cuyo texto completo se encontraba disponible. En total se encontraron 13 artículos, de los que tras la lectura de los respectivos *abstracts*, se concluyó que solo 5 de ellos podrían ser relevantes para la revisión. El motivo de exclusión de los ocho restantes fue que bien no tenían relación con la temática a investigar o el enfoque era demasiado específico y muy alejado del alcance y objetivo del presente trabajo. Otro motivo de exclusión establecido fue la existencia de conflictos de interés, sin embargo, no se encontró ningún artículo que los presentara. De los artículos que cumplían los criterios a priori y cuyo tema parecía tener relación con el revisado aquí, se realizó una primera lectura, seguida de otra lectura de mayor profundidad, análisis crítico tanto del contenido como del rigor científico de los mismos.

Otra fuente significativa para el desarrollo de esta revisión fueron las guías clínicas de "American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing" [5] y "Thrombophilia testing: A British Society of Haematology guideline" [6]. Se usaron estas guías clínicas debido a que la población en la que se basan sus recomendaciones es población occidental, por su carácter sistemático al analizar cada una de las distintas situaciones clínicas, su rigor científico y por la ausencia de conflictos de interés.

Respecto a los datos sobre los genes implicados en las distintas trombofilias y su localización en nuestro genoma, la base de datos usado fue *OMIM*. También se usó para este tipo de información genética la base de datos del *NCBI* sobre genes. Respecto a la base de datos de *Uptodate*, nos facilitó la búsqueda de una revisión previa reciente (2024): "Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE" [7] que cumplía nuestros criterios y planteaba un enfoque similar al que plantea esta revisión.

Tras la lectura crítica de los artículos y guías seleccionadas, se redactaron notas de los aspectos más importantes y se pusieron en contraste los datos, información y recomendaciones que daban cada uno de ellos para las distintas situaciones clínicas, en busca de contradicciones, similitudes y tendencias para poder inferir conclusiones. Acompañada de la búsqueda de otros artículos como material complementario. Todo esto se realizó de forma manual sin la ayuda de herramientas y con el fin de realizar una revisión de carácter narrativo.

DESARROLLO

A mediados del siglo XIX Virchow formuló la conocida "Triada de Virchow" que describe los tres mecanismos que favorecen la formación de un trombo: la hipercoagulabilidad, la lesión endotelial y las

alteraciones en el flujo sanguíneo o su enlentecimiento, también llamado estasis venoso. Estos mecanismos, ya sea de forma aislada o en combinación, dan lugar a la formación de un trombo.

En el caso de la trombosis venosa (TV), el trombo se origina en las venas del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. En muchas de las ocasiones, este trombo pasa desapercibido, ya que los propios mecanismos de nuestro organismo se encargan de su disolución. Sin embargo, en otras ocasiones, puede ocluir un porcentaje significativo de la vena y producir clínica a nivel local. Esta se puede manifestar en forma de calor, dolor y signos de inflamación. Frecuentemente produce cambios en la coloración de la piel y un *signo de Homans* positivo. Siendo la localización más habitual la región gemelar.

En otras ocasiones, este trombo puede desprenderse y embolizar a otras partes de nuestro organismo, provocando repercusiones hemodinámicas, como es el caso del tromboembolismo pulmonar (TEP).

En la formación de estos trombos se ven implicados múltiples y diversos factores de riesgo. Algunos de los más relevantes se muestran resumidos en la “*Figura 1: Factores de riesgo trombótico*”, anexo 1.

Cada uno de ellos supone un riesgo individual. No obstante, es frecuente que no sea solo un factor el que puedan tener nuestros pacientes, sino combinaciones de ellos. Siendo muy difícil valorar en estos casos, la interacción que puede llegar a haber entre ellos y la posible existencia de fenómenos de potenciación mutua. Lo que sí es cierto, es que los factores de riesgo son numerosos y diversos, haciendo que todos estemos sometidos, en algún punto, a uno o a varios de ellos.

En el caso de las trombofilias hereditarias, los pacientes ya poseen un riesgo basal aumentado, aunque variable. En ocasiones, este riesgo puede no llegar a parecer lo suficientemente elevado como para plantearse la búsqueda activa de los portadores de estas mutaciones, con el fin de la instauración de una profilaxis. No obstante, y frecuentemente, el riesgo aportado por su trombofilia hereditaria no es el único presente, sino que, al igual que todos los demás pacientes, coexisten con otros factores de riesgo como el tabaquismo, la toma de terapia hormonal, periodos de embarazo y puerperio, cáncer, edad avanzada...

Esto nos abre la puerta a preguntas como ¿Cuándo estaría indicada la búsqueda activa de las trombofilias hereditarias? ¿En caso de ser portador estaría indicada su profilaxis? ¿Cambiaría nuestra actitud la presencia de otros factores de riesgo? Antes de repasar las distintas respuestas que da la literatura a estas y otras preguntas, primero repasaremos algunas nociones básicas sobre las distintas trombofilias.

TIPOS DE TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Como hemos expuesto anteriormente, las trombofilias hereditarias más conocidas y estudiadas son el Factor V Leiden (FVL) y la mutación en el gen de la protrombina (protrombina G20210A), estas dos son las más frecuentes en la población general. Por otra parte, la deficiencia de Proteína S (PS), la deficiencia de proteína C (PC) y la deficiencia de Antitrombina (AT) aportan un mayor riesgo trombótico, pero tienen una frecuencia menor a nivel poblacional. A continuación, expondremos el mecanismo etiopatogénico de cada una de ellas, dividiéndolas para su estudio en dos grupos: las de alto riesgo trombótico y las de bajo riesgo trombótico.

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS DE BAJO RIESGO TROMBÓTICO

-FACTOR V LEIDEN:

Esta trombofilia hereditaria de herencia autosómica dominante es la más frecuente en la población caucásica, con una prevalencia en la población general de aproximadamente el 5% [7–9]. Esta prevalencia es menor en otros grupos étnicos.

El gen del factor V de la coagulación se encuentra en la región 1q24.2 de nuestro genoma (MIM *612309) [10]. Se trata de una glicoproteína plasmática monocatenaria formada por 2196 aminoácidos que constituyen 6 dominios (A1, A2, B, A3, C1, C2) [10].

El factor V circula en el plasma donde puede ser activado tanto por la trombina como por el factor Xa. Esta activación ocurre mediante la escisión en el dominio B de la proteína, que puede ocurrir en varios puntos distintos. Una vez en su forma activa y unido a la membrana fosfolipídica de las plaquetas, actúa como cofactor, junto con el factor Xa, en la transformación de protrombina a trombina [10].

Por otra parte, la inactivación de este factor (FVa) es regulada por la proteína C activada (PCa), mediante la escisión de los enlaces peptídicos en las posiciones Arg306, Arg506 y Arg679 con la ayuda como cofactor de la proteína S en la escisión de la posición Arg306 [11].

La mutación del Factor V de Leiden fue descubierta en 1994 y se cree que tiene su origen en una mutación fundadora de hace aproximadamente 21000 años en Europa [8,12]. Es una mutación puntual en la que se produce un cambio de aminoácido, de la arginina en posición 506 a glutamina, uno de los puntos clave en la inactivación del factor V. Esta mutación, por tanto, dificulta esta inactivación del factor V por la proteína C activada, lo que acaba generando este estado procoagulante en los pacientes. Esto también le ha dado el nombre de “resistencia a la proteína C”. Aunque no es la única forma de resistencia a la proteína C conocida, sí es la más frecuente. Existen otras mutaciones en el FV de menor frecuencia y aparente menor efecto procoagulante como son: FV_{R2} (H1299R), FV_{LIVERPOOL} (I359T) en la que hay un codón de stop, FV_{CAMBRIDGE} (R306T) en la que hay un cambio de guanina a citosina y la FV_{HONG KONG} (R306G) cambio de arginina a glicina en la posición 306 [8].

El efecto de este estado procoagulante que genera FV Leiden se traduce en un aumento del riesgo relativo de trombosis en heterocigosis de hasta 5 veces. Aunque esta cifra puede variar según los distintos autores, oscilando entre aumentos de entre 3 y 10 veces [1,7,8]. Por otro lado, en homocigosis el riesgo se incrementa significativamente pudiendo ser de entre 80 y 91 veces [1,8].

-PROTROMBINA G20210A

La mutación en el gen de la protrombina está considerada otra de las trombofilias hereditarias más frecuentes en la población general. La prevalencia es mayor en la población caucásica y varía de unos estudios a otros, pero suele estar en torno al 2-5% [1,7,9].

La protrombina es el factor II de la coagulación. Este se transforma en trombina utilizando como cofactores los factores Va y Xa en la presencia de calcio y fosfolípidos. La trombina, a su vez, tiene un papel fundamental en la conversión de fibrinógeno a fibrina y, por tanto, en la formación del coágulo. Aunque no es su único papel en la coagulación, pues también participa en la inhibición de la misma mediante la activación de la Proteína C.

El gen (MIM *176930) que codifica la protrombina se encuentra localizado en la región 11p11.2. de nuestro genoma [13]. La trombofilia relacionada con este gen ocurre por una mutación en el nucleótido 20210 perteneciente a la región 3' no codificante. La mutación produce un cambio de aminoácido de guanina a citosina. Coloquialmente se refieren a ella simplemente como “mutación en el gen de la protrombina”. La protrombina es una glicoproteína plasmática sintetizada en el hígado que en presencia de esta mutación aumenta su concentración circulante en más de un 130% [1]. Esta alteración conlleva un estado procoagulante que, más allá de sus implicaciones trombóticas, ha sido históricamente vinculado a un incremento en el riesgo de complicaciones obstétricas.

Esta trombofilia tiene una herencia autosómica dominante pudiendo variar la prevalencia de trombosis según el estado heterocigoto u homocigoto del paciente. En estado heterocigoto puede aumentar el riesgo relativo de trombosis entre 3 y 4 veces [1,7].

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS DE ALTO RIESGO TROMBÓTICO

Por su parte, estas trombofilias tienen una menor prevalencia que las anteriores, pero un mayor riesgo trombótico asociado. A su vez, existen menos estudios relacionados con las mismas.

-DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C:

La proteína C es una glicoproteína plasmática dependiente de vitamina K que forma parte de la cascada de la coagulación. Una vez activada por el complejo trombina-trombomodulina, la proteína ejerce su función anticoagulante mediante la inactivación de los factores Va y VIIIa, utilizando como cofactor a la proteína S.

El gen encargado de su síntesis recibe el nombre de PROC y se encuentra en la región 2q14.3 de nuestro genoma [14]. Se han descrito múltiples mutaciones causantes de un déficit de esta proteína, principalmente por cambios de nucleótidos. Podemos diferenciar dos subtipos de déficit, el tipo I con una disminución de la síntesis de proteína, pero funcionalmente normal y un tipo II, en que PROC codifica una forma no funcional de la misma con niveles normales.

La herencia más común de este déficit es autosómica dominante, aunque también hay descrita herencia autosómica recesiva con una mayor severidad clínica y de aparición en neonatos [15].

La prevalencia de esta trombofilia en la población general occidental es baja, alrededor de un 0,2-0,5% [7]. Producido la forma dominante un aumento en la prevalencia de trombosis en portadores de hasta 7 veces y aumentando considerablemente el riesgo de recurrencias [6,7].

-DEFICIENCIA DE PROTEÍNA S:

La proteína S es otra glicoproteína plasmática dependiente de vitamina K que actúa como cofactor en la cascada de la coagulación. Su papel consiste en la activación de la proteína C que, como ya explicamos, juega un papel en la inactivación del factor Va y del factor VIIIa ejerciendo así un papel anticoagulante. En este último proceso la proteína S también funciona como cofactor. De este modo, esta proteína ejerce un efecto anticoagulante al inhibir la formación del coágulo, por lo que su déficit se asocia a un estado de hipercoagulabilidad. En condiciones fisiológicas, una parte de esta proteína circula libre en sangre (fracción funcional), mientras que la parte restante circula unida a la fracción C4b del sistema del complemento.

El gen codificador de esta proteína se denomina gen PROS1 y se encuentra en la región 3q11.1 de nuestro genoma [16]. Este déficit no está producido por una única mutación, sino que existen múltiples mutaciones ya conocidas, hasta más de 100 [1,16]. En la mayoría de los casos, son autosómicas dominantes, aunque también se han descrito casos con herencia autosómica recesiva.

La prevalencia de este déficit en la población general occidental es difícil de determinar debido a la gran cantidad de mutaciones que lo pueden producir. En los individuos que ya han tenido un episodio de trombosis se cree que es de alrededor del 1%, siendo incluso menor en la población general [1,7,16]. En portadores la prevalencia de trombosis puede aumentar entre 5 y 7 veces [6].

-DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III:

La antitrombina III es una glicoproteína que forma parte de la cascada de la coagulación. Esta realiza una función inhibitoria de la misma mediante su unión irreversible a los factores IIa y Xa produciendo así su inhibición. Además, pero en menor medida, también puede ejercer este efecto inhibitorio sobre otros factores como son el IX, XI y XII. Teniendo, por tanto, un papel significativo en la regulación negativa de la coagulación. Es importante señalar que la actividad de esta antitrombina III aumenta en presencia de heparina al formar ambas un complejo que permite una unión más eficaz con la trombina (factor IIa) y una inactivación más rápida del mismo.

La antitrombina III es codificada por el gen denominado SERPINC1 que se encuentra localizado en la posición 1q25 de nuestro genoma [17]. Como en otras trombofilias, no existe una mutación única causante del déficit de esta proteína, pues ya hay descritas múltiples mutaciones causantes.

Estas mutaciones las podemos dividir en dos tipos principales. En el tipo I o forma clásica, en el cual tenemos niveles inferiores de antitrombina funcional. Siendo la homocigosis en estos casos incompatible

con la vida. Por otro lado, en el tipo II tenemos un problema cualitativo, es decir una proteína incapaz de ejercer correctamente su función, pero con unos niveles normales. Además, también existen mutaciones que afectan a la Arg47, sitio de unión a la heparina, disminuyendo el efecto de la misma [17]. La herencia de esta trombofilia es del tipo autosómica dominante.

La prevalencia del déficit de antitrombina III es muy baja siendo en la población general occidental de un 0,02-0,2% [7], aunque, aumentando el riesgo relativo de trombosis hasta unas 16 veces [6,7]. Siendo, por tanto, la trombofilia menos prevalente, pero la que presenta una mayor capacidad trombogénica.

PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS TROMBOFILIAS

Las trombofilias hereditarias se pueden diagnosticar por análisis genético, midiendo las concentraciones en plasma del factor correspondiente o analizando la actividad de los mismos. La elección de uno u otro dependerá de la trombofilia y de la situación clínica en la que nos encontremos.

En la situación en la que haya un caso de trombofilia hereditaria ya diagnosticado en la familia, se deberá analizar en busca de esa mutación/alteración particular ya identificada en los familiares que esté indicado. En el caso de tener una sospecha de trombofilia e indicación para su diagnóstico y no haber información que nos haga decantarnos por una u otra, existen paneles genéticos con las mutaciones más frecuentes como la del Factor V, la G20210A de la protrombina y el estudio de genes como SERPIN1C, PROS1 y PROC. Estos paneles no cubren la totalidad de las posibles mutaciones, dado que algunas trombofilias pueden estar producidas por cientos de mutaciones distintas, no habiéndose demostrado todavía el papel trombogénico de algunas de ellas. En algunos casos se puede optar por medir los niveles o la actividad de los distintos factores. En el caso del déficit de antitrombina III, su medición puede realizar de tres formas en el laboratorio. Una forma cuantitativa mediante medición antigénica y dos cualitativas [18].

Finalmente, siempre hemos de tener presente que se trata de un estudio genético y, por tanto, sus implicaciones tanto para el paciente como para sus familiares. Así como, no olvidar la necesidad de un consentimiento informado previo a la realización de las pruebas e informar debidamente de las implicaciones y significado de los posibles resultados.

SITUACIONES CLÍNICAS

El debate entre hacer screening o no de estas trombofilias se basa en una serie de argumentos por ambas partes, pero prácticamente ninguno con un grado suficiente de evidencia para afirmar categóricamente la indicación o contraindicación del diagnóstico en las situaciones clínicas más frecuentes.

En líneas generales, los principales argumentos a favor de realizar pruebas diagnósticas son el reducir la frecuencia de TV al identificar individuos con un mayor riesgo que, además, pueden estar expuestos a otros factores adicionales. En pacientes con antecedentes familiares de TV, diagnosticar una trombofilia permitiría la toma de medidas preventivas, tanto en ellos como en los familiares afectados y así evitar posibles episodios de TV mejorando su morbilidad. Estas medidas preventivas podrían ser tanto farmacológicas, higiénico-dietéticas o la simple evitación de otros factores de riesgo como los anticonceptivos orales combinados (AOC) o el tabaco.

Por otro lado, los partidarios de no realizar test diagnósticos argumentan que la mayoría de las trombofilias no poseen un riesgo trombótico elevado (a excepción de las de alto riesgo; trombofilias con una frecuencia muy baja en la población). Las que por su parte cuentan con mayor frecuencia, como el Factor V de Leiden y la mutación en el gen de la protrombina, tienen un riesgo trombótico más bajo.

Asimismo, afirman que el diagnóstico presintomático solo estaría justificado si tuviera el fin de implantar algún tipo de tratamiento. No obstante, afirman que, en la mayoría de los casos, los riesgos del tratamiento superarían a los beneficios. Lo que se traduce en que el diagnóstico no alteraría el manejo del paciente. No teniendo, por tanto, utilidad clínica pues no mejoraría los resultados clínicos del mismo [6].

Adicionalmente, consideran que el número de pacientes necesarios a tratar para evitar un episodio de TV es demasiado elevado.

Para hacer más fácil y sistemática la comprensión y análisis de los distintos estudios, analizaremos individualmente las diversas situaciones clínicas de mayor importancia y las recomendaciones disponibles según la evidencia y las guías clínicas en cada una de ellas.

-Población general

Una de las pocas recomendaciones sobre las que parece haber algún consenso es el no realizar un cribado de trombofilias en la población general en ausencia de otros factores de riesgo con la intención de prevenir un primer episodio de TV [5,6]. Dando la guía de la “British Society of Hematology” (BSH) un grado de evidencia 2B al respecto.

Asimismo, la única recomendación fuerte que ofrece la última guía de la “American Society of Hematology” (ASH) [5] es en contra de este cribado en mujeres de la población general como paso previo a la toma de anticonceptivos, tema en el que profundizaremos más adelante.

-Antecedentes personales de TV

¿Si nuestro paciente ha sufrido un primer episodio de TV, deberíamos realizar un cribado de trombofilias en busca de una mutación subyacente? Lo primero a realizar deberá de ser la búsqueda de un factor desencadenante, lo que nos permitirá diferenciar las siguientes situaciones:

I. TV sin causa aparente

En caso de que nuestro paciente haya sufrido un episodio de TV y no haya un claro factor desencadenante del mismo, la guía de la ASH recomienda no realizar test de trombofilias, pero con un nivel de evidencia bajo. Su razonamiento se basa en que, según su criterio, el resultado de la prueba no cambiaría la duración del tratamiento, pues en esos casos recomiendan terapia anticoagulante indefinida para la mayoría de pacientes. Según sus cálculos el riesgo relativo de recurrencia de TV en pacientes con trombofilia hereditaria en contraposición al resto de población es de RR=1,56, IC¹ del 95% (1,31-1,86). También hemos de tener en cuenta que, en este cálculo realizado de manera indirecta, usado para apoyar su recomendación no hacen distinción entre los distintos tipos de trombofilias hereditarias.

El razonamiento que siguen está basado en que todos los pacientes con TV en esta circunstancia clínica deberían estar anticoagulados indefinidamente y, de realizar test de trombofilia, solo los positivos seguirían este tratamiento y los negativos lo cesarían tras el tratamiento del episodio agudo. Admiten que esto sería beneficioso pues disminuiría el riesgo de sangrado por anticoagulación al estar anticoagulados únicamente aquellos pacientes con un mayor riesgo trombótico. Pudiendo disminuir los sangrados mayores entre 4-11 por cada 1000 pacientes al año (según los cálculos de la ASH). Este riesgo de sangrado mayor lo sitúan entre 5-15 pacientes por cada 1000 pacientes año, dependiendo del riesgo de sangrado individual. No obstante, según sus cálculos indirectos la implantación de este sistema y el no tratamiento indefinido de los pacientes no trombofílicos, llevaría a un aumento de recurrencias de 42 por cada 1000 pacientes al año, por lo que no consideran un beneficio implantar un cribado en pacientes de estas características.

Sin embargo, admiten que la mayoría de estos datos están basados en estimaciones y premisas que no han sido comprobados, por lo que cabe preguntarse ¿Realmente se realiza un tratamiento anticoagulante indefinido en todos los pacientes que han sufrido una TV sin tener en cuenta otros factores como asume la guía? ¿Podemos afirmar que el establecer una anticoagulación indefinida en todos los pacientes tiene más beneficios que riesgo? Tal vez tengamos que esperar a cálculos más directos para obtener respuestas.

Por otro lado, la “British Society of Hematology” (BSH) [6] en su última guía no recomienda realizar test tras un primer episodio con un nivel de evidencia 2B, pero sin dar muchos datos al respecto.

II. TV secundaria a una cirugía

¹ IC (Intervalo de confianza)

Si nuestro paciente sufre un primer episodio en el contexto de una cirugía, que es considerada un factor de riesgo mayor, no estaría indicada la realización de un test de trombofilias pues no alteraría el manejo según la guía ASH, pero con un bajo nivel de evidencia. Asimismo, una estrategia de cribado y establecer una anticoagulación indefinida en portadores de mutaciones, a diferencia del resto de la población, podría disminuir el número de recurrencias, pero a expensas de aumentar el número de sangrados. Según sus cálculos indirectos, se podrían evitar entre 2-7 recurrencias por cada 1000 pacientes al año, pero a expensas de 2 sangrados si hay un riesgo bajo de sangrado y siete por cada 1000 pacientes al año en pacientes de alto riesgo.

III. TV en presencia de factores de riesgo menores no quirúrgicos (como inmovilidad, infecciones...)

Ante esta situación, la guía ASH contempla la realización de test de trombofilias pues podría ser beneficioso para establecer la duración del tratamiento, con un bajo nivel de evidencia.

IV. TV en el contexto de un ambiente estrogénico (AOC, Embarazo)

Cuando la TV aparece en una situación de ambiente estrogénico como podría ser un embarazo, el puerperio o la toma de AOC u otros fármacos con componente estrogénico, la guía ASH recomienda la realización de test para establecer la duración del tratamiento y así evitar posibles recurrencias. De ser positivo para una trombofilia hereditaria recomendarían anticoagulación indefinida, lo que supondría según sus cálculos 21 recurrencias menos por cada 1000 pacientes al año. No obstante, no disponen de estudios directos que lo demuestren, siendo, por tanto, el grado de evidencia bajo. El riesgo de recurrencia que estiman en portadores es de 50 por cada 1000 pacientes en el primer año tras el episodio de TV.

V. TV en sitios inusuales

Como ya hemos expuesto anteriormente la TV se suele presentar en forma de TVP en extremidades inferiores o en forma de TEP. En otras ocasiones, puede aparecer una trombosis en sitios menos frecuentes como a nivel de los senos venosos cerebrales, venas esplénicas, a nivel portal... aunque en este trabajo no analizaremos a fondo cada una de estas situaciones, veremos que recomiendan las guías al respecto. Por su parte, la guía ASH solo recomienda realizar cribado de trombofilias si el tratamiento del paciente va a ser discontinuo, pues en caso de ser portador podría beneficiarse de anticoagulación indefinida, con un nivel de evidencia bajo. Por otro lado, la guía de la BSH afirma que si esta es la única indicación no habría que realizar un test, pero sí habría que tenerlo en consideración si hubiera más factores de riesgo, nivel de evidencia 2B.

En estas formas de trombosis estaría más recomendado buscar por otras causas de trombosis no hereditarias que sí presentan una mayor evidencia de asociación como las neoplasias mieloproliferativas, la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome antifosfolípido [6].

-Antecedentes familiares de TV o trombofilia hereditaria ya identificada en la familia

Cabe primero definir lo que se considera antecedentes familiares de TV. Una historia familiar positiva para TV se considera a tener uno o más familiares de primer o segundo grado con historia de TV o trombofilia. Esta se consideraría muy positiva si hay múltiples familiares afectos o estos son menores de 50 años [7]. Por tanto, es razonable preguntarse que si nuestro paciente tiene historia familiar positiva de TV, cuando deberíamos plantearnos realizarle un cribado de trombofilias.

No obstante, lo primero a aclarar sería por quién deberíamos comenzar ese cribado, en el supuesto de estar indicado. Lo más razonable es empezar, siempre que sea posible, por el paciente índice. Es decir, el que ya ha tenido un episodio de TV previo. Pues de existir una trombofilia hereditaria, será este paciente el que tenga la mutación, y una vez esta esté identificada, podremos buscarla específicamente en los familiares del mismo [7]. Si el paciente índice se niega a realizarse el test diagnóstico o a compartir el resultado del mismo, no se podrá realizar la búsqueda específica de la trombofilia en cuestión. En este

caso, y de estar indicado, se realizaría un screening de las trombofilias más prevalentes en los familiares. No obstante, si el resultado fuera negativo en el familiar, este deberá considerarse no informativo.

Por tanto, ¿Debería un paciente que tiene un familiar con una trombofilia hacerse un cribado? ¿Se trataría profilácticamente cuando se expone a otros factores de riesgo trombótico? ¿Qué tiene mayor peso en el balance beneficio-riesgo, la disminución de episodios de TV o el sangrado? Para responder a estas preguntas diferenciemos las siguientes situaciones:

I. Trombofilia conocida de bajo riesgo (FVL, protrombina G20210A)

Respecto a esta situación la guía de la ASH recomienda no realizar test diagnósticos en los familiares, pero con un bajo nivel de evidencia (no aplicado a casos de posible homocigosis). Su razonamiento se basa en que si los pacientes dieran positivo se comenzaría una anticoagulación profiláctica en presencia de factores de riesgo menores que, por tanto, asociaría un riesgo de sangrado mayor en pacientes previamente asintomáticos. Pese a no disponer de estudios directos, realizan unos cálculos indirectos en base a datos de entre 4 y 9 estudios observacionales y cohortes retrospectivas. En base a esto, obtuvieron los siguientes datos: el riesgo del primer episodio de TV en FVL y mutación del gen de protrombina era de 15 por cada 1000, siendo el riesgo de sangrado estimado de 4 de cada 1000. Esto supondría que de instaurarse la tromboprofilaxis podríamos evitar 5,04 (0,91-7,96) eventos trombóticos por cada 1000 episodios de bajo riesgo en pacientes con historia familiar de FVL y 4,84 (0,80-8,07) por cada 1000 episodios de bajo riesgo en pacientes con historia familiar de la mutación de la protrombina. No obstante, no consideran que los beneficios superen a los riesgos ni a los costes. Asimismo, plantean una situación muy dicotómica en la que la única medida a tomar en situaciones de bajo riesgo como una infección sea instaurar una anticoagulación, sin tener en cuenta el posible beneficio de otras medidas con menos efectos secundarios en este perfil de pacientes. Tampoco plantean la alternativa de implementar esa anticoagulación solo en situaciones de mayor riesgo con un balance beneficio-riesgo más favorable.

Por otro lado, la BSH en su guía no recomienda realizar test a los familiares de portadores de la mutación del FVL ni de la protrombina, sí señala un posible mayor riesgo de recurrencia en portadores del FVL.

Por otro lado, la revisión “Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE” [7] recomienda, en principio, no realizar test diagnósticos, pero sí señala que si siguiéramos un enfoque más personalizado y tuviéramos en cuenta otros factores de riesgo del paciente, sí podría estar justificada la realización de una prueba en estos casos.

II. Trombofilia conocida de alto riesgo (PS, PC, AT)

Ante estas trombofilias de mayor riesgo, la guía de la ASH sí recomienda realizar test diagnósticos en los familiares, pero con un bajo nivel de evidencia. Su razonamiento se basa en que si los pacientes dieran positivo se comenzaría una anticoagulación profiláctica en presencia de factores de riesgo menores. Basándose en 6 estudios observacionales obtuvieron un riesgo de un primer evento de TV en familiares de portadores de estas trombofilias de 50/1000, con el mismo riesgo de sangrado que en la situación anterior, de 4 de cada 1000. Según sus cálculos, de establecerse un sistema de cribado en estos pacientes y de inicio de tromboprofilaxis, se disminuiría el número de casos del siguiente modo: En el caso de la PS 19,70 (3,20-31,82) menos casos por cada 1000 episodios de bajo riesgo en pacientes con historia familiar de PS, una disminución en PC de 20,28 (3,32-32,37) por cada 1000 episodios de bajo riesgo en pacientes con historia familiar de PC y en el caso de la AT 21,25 (3,80-32,79) menos casos por cada 1000 episodios de bajo riesgo en pacientes con historia familiar de AT.

En el caso de la guía de la BSH también recomiendan la realización de test en estos casos, pues los resultados sí pueden influenciar el manejo del paciente, con un grado de evidencia 2B. Concretamente en el déficit de antitrombina se puede realizar un tratamiento específico con concentrados de antitrombina por lo que el diagnóstico específico de esta trombofilia puede tener especial relevancia en su tratamiento [6].

Por último, la revisión “Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE” [7] afirma que sí podría haber un beneficio en estos pacientes implantando una tromboprofilaxis ante factores de riesgo menores y que, a diferencia de las guías anteriormente citadas, sería más eficiente plantearse este diagnóstico cuando todavía no ha aparecido dicho factor de riesgo. Esto se debe a que las guías anteriores no tienen en consideración los tiempos de realización de la prueba, por lo que para cuando esta ya se haya podido realizar es posible que la situación aguda por el factor de riesgo ya haya ocurrido. Por lo que sería lógico anticiparse y no esperar la aparición de dicho factor de riesgo para realizar el diagnóstico.

Por otro lado, incluyen en este grupo de alto riesgo a los casos de homocigosis para FVL y para el gen de la protrombina, considerando esta combinación de alto riesgo [7].

III. Trombofilia desconocida

Cuando hay una historia familiar de un familiar con una trombofilia de tipo desconocido y el paciente está expuesto a un factor de riesgo menor la guía de la ASH recomienda no realizar ningún test, pues el diagnóstico debería realizarse usando un panel completo. Su recomendación se base en un bajo nivel de evidencia. No obstante, recomiendan un estudio más individualizado en casos de múltiples familiares con TV, con episodios en personas jóvenes (menores de 50) o en casos de posible homocigosis.

Una vez finalizado este apartado, pasaremos a uno de los puntos históricamente más controvertidos en relación a las trombofilias, su relación con la toma de anticonceptivos hormonales y los períodos de embarazo y puerperio. Estas situaciones despiertan varias preguntas ¿Deberían las mujeres con antecedentes de trombofilias averiguar si son portadoras antes de iniciar terapia hormonal o antes de quedarse embarazadas? ¿Sería útil en mujeres que han tenido morbilidad durante el embarazo como abortos de repetición, la búsqueda de trombofilias hereditarias como causa a descartar de esta morbilidad?

-Uso de contracepción hormonal combinada

Actualmente el mercado ofrece una gran variedad de anticonceptivos orales combinados, estando todos ellos formados por la combinación, en distintas dosis, de un estrógeno y un progestágeno. Su uso está altamente extendido entre las mujeres en edad fértil y se usan para tratar un amplio abanico de patología ginecológica. Siendo uno de los métodos anticonceptivos más usados en el mundo occidental.

Si miramos la ficha técnica de cualquiera de ellos, nos encontramos entre los efectos secundarios un riesgo aumentado de episodios de TV. A su vez, en el apartado contraindicaciones leeremos que se encuentran la “presencia o el riesgo de tromboembolismo venoso” y la “predisposición hereditaria o adquirida a tromboembolismo venoso”. Este riesgo aumentado se debe al componente estrogénico de los mismos. Componente que no se encuentra en otro tipo de anticonceptivos hormonales como los formados por solo gestágeno,

Por su parte, la guía de “Medical eligibility criteria for contraceptive use” de la *Organización Mundial de la Salud* en su quinta edición afirma que “El uso de anticonceptivos combinados en mujeres con trombofilias hereditarias es un riesgo inaceptable para la salud” [19].

A partir de esta premisa, cabría considerar que, ante el riesgo de una posible trombofilia, sería recomendable realizar pruebas para descartarla antes de iniciar el uso de anticonceptivos combinados. A continuación, revisaremos lo que dice la literatura al respecto.

I. Población general

En relación con la guía de la ASH su única recomendación firme (“strong recommendation”), ya citada anteriormente, es no realizar un cribado en la población general antes del uso de AOC. A pesar de que se trata de una recomendación con un bajo nivel de evidencia, sin estudios directos y con datos calculados de manera indirecta. Esta recomendación se basa en la hipótesis de que, si las pacientes dieran positivo para la trombofilia, estaría contraindicado el uso de anticonceptivos. Consideran, por tanto, como riesgos y

contras, el alto coste de realización de las pruebas y las consecuencias de embarazos no deseados, entre otros. Todo esto sin tener en cuenta la existencia de otras alternativas anticonceptivas. Los datos aportados se basan en una revisión sistemática en la que se analiza el riesgo relativo (RR) de presentar un episodio de trombosis venosa en presencia de trombofilia, en comparación con la ausencia de la misma. Estando en ambos casos bajo tratamiento con anticonceptivos orales combinados. Se obtuvo un RR de 5,89 (IC 95% 4,21-8,23). Asimismo, estiman el efecto de los anticonceptivos combinados en un RR de 3,50 (IC 95% 2,90-4,30) [5].

I. Trombofilia desconocida en la familia

En casos de trombofilia desconocida en la familia, la guía de la ASH no recomienda realizar test diagnósticos antes del inicio de anticonceptivos combinados, basándose en estudios indirectos y con un bajo nivel de evidencia. Según sus estimaciones, el riesgo de TV en mujeres candidatas al uso de estos anticonceptivos, con antecedentes familiares de trombofilia desconocida, es de 12 de cada 1000. Asimismo, calculan que, la realización de test diagnósticos y la evitación de estos anticonceptivos en las positivas, evitarían 1,17 eventos trombóticos por cada 1000 mujeres. Consideran, por tanto, que este beneficio no es suficiente para implantar este sistema de cribado [5].

Por otro lado, la revisión “Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE” [7] sí hace distinción entre el posible tipo de trombofilia, e indica que sí sería razonable realizar test previos en casos de múltiples familiares con TV, con episodios en personas jóvenes (menores de 50) o en aquellos posibles casos en los que exista un riesgo de homocigosis. En el resto de casos no recomiendan realizar dichos test.

II. Trombofilia conocida en la familia

En este contexto, es necesario realizar una distinción entre las distintas trombofilias. La guía de la ASH aporta estimaciones calculadas de forma indirecta sobre los episodios de trombosis que se podrían evitar si se realizaran pruebas de detección de trombofilias previas al uso de anticonceptivos combinados en las familiares de portadores conocidos, evitando las positivas el uso de los mismos. Estos datos se reflejan a modo de resumen, en la *tabla 1 del anexo 2*.

En base a estos resultados, concluyen en no recomendar test diagnósticos previos en los casos en los que las pacientes tengan familiares con la mutación del FVL y la mutación del gen de la protrombina, pues no consideran el beneficio suficiente para implementar dicha medida. Por su parte, la guía de la BSH comparte una conclusión similar en la que no ve necesarios los test en estas circunstancias.

Por otro lado, un metaanálisis² de contracepción hormonal y trombofilias [9] considera que, en estos casos el riesgo es modesto, por lo que no recomienda realizar el cribado en pacientes asintomáticas. No obstante, sí recalca la importancia de informar a la paciente de los posibles riesgos, de modo que sea ella quien tome la decisión final. Concluyen afirmando que puede ofrecerse la contracepción hormonal combinada en este grupo de pacientes cuando no haya otros factores de riesgo y no se toleren otras opciones anticonceptivas.

En el caso de antecedentes trombofilias de alto riesgo (AT, PC y PS), la guía de la ASH sí recomienda realizar test previos a la prescripción de anticonceptivos combinados y evitar su uso en el caso de ser portadoras, pues considera el riesgo elevado. Esta conclusión coincide con la del metaanálisis de contracepción hormonal combinada [9].

Asimismo, en la revisión de “Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE” [7], no recomienda realizar test en las trombofilias de bajo riesgo, sí abre la ventana a la individualización en el manejo. Además, también respalda la realización de pruebas y la evitación anticoncepción hormonal combinada en el caso de alto riesgo, así como, la consideración de otras alternativas anticonceptivas en general. Esta

² Metaanálisis publicado en 2016.

publicación también recomienda realizar test y seguir las mismas indicaciones aplicables a las de alto riesgo en pacientes con sospecha de riesgo de homocigosis para FVL o la mutación del gen de la protrombina.

En relación a este uso de contracepción hormonal en trombofilias, el metaanálisis ya citado de “Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis”, se basó en 12 estudios de casos y controles y en 3 estudios de cohortes, y aporta algunos datos relevantes descritos a continuación [9].

En cuanto al riesgo de trombosis venosa (TV) en usuarias de anticoncepción hormonal combinada, se observaron los siguientes incrementos:

- En trombofilias de bajo riesgo, el riesgo relativo fue: RR=5,89, con un IC 95% (4,21-8,23).
- En trombofilias de alto riesgo, el riesgo relativo fue: RR=7,15 con un IC 95% (2,93-17,45).

Respecto al riesgo absoluto de TV asociado al uso de anticonceptivos:

- En las de bajo riesgo, el riesgo absoluto se estimó en 0,49-2 eventos por cada 100 pastillas-año.
- En las de alto riesgo, el riesgo absoluto se estimó en 4,3-4,6 eventos por cada 100 pastillas-año.

Otro dato de interés aportado por esta revisión fue que, en usuarias de contracepción hormonal que tenían una trombofilia de bajo riesgo y una historia familiar positiva, el riesgo absoluto de TV aumentó entre 8 y 33 veces en comparación con el riesgo de 0,06 eventos persona/año observado en la población general de usuarias de estos anticonceptivos combinados. El aumento de este riesgo en portadoras de las mutaciones de alto riesgo fue de hasta 70 veces.

-Uso de terapia hormonal sustitutiva (THS)

Respecto a la THS las recomendaciones tienden a ser las mismas que en los AOC.

-Periodos de embarazo y puerperio

Los periodos de embarazo y puerperio (especialmente las seis primeras semanas postparto) se asocian a un estado fisiológico de hipercoagulabilidad, sucediendo la mayor parte de eventos trombóticos en este segundo periodo. La incidencia de TV durante estos periodos es de 1 evento por cada 1000 mujeres, lo que representa un riesgo de entre 5-10 veces mayor que las mujeres no embarazadas de la misma edad. En el puerperio, dicho riesgo puede multiplicarse entre 20-80 veces según la “British Society of Hematology” (BSH) [6].

Por otro lado, desde hace varias décadas se ha descrito en la literatura médica una posible asociación entre las trombofilias y algunas complicaciones obstétricas como la preeclampsia, el crecimiento intrauterino retardado (CIR), el desprendimiento prematuro de placenta o los abortos de repetición, entre otras. No obstante, la evidencia científica al respecto es inconsistente pareciendo carecer de la suficiente solidez estadística.

I. Embarazo y puerperio

Las recomendaciones sobre la necesidad de realizar tromboprofilaxis en mujeres portadoras de alguna trombofilia durante la gestación y el puerperio no son concluyentes. Esto se debe, en gran medida, a la ausencia de estudios directos, contradicciones entre los disponibles y dificultades a la hora de calcular un verdadero balance beneficio-riesgo. Uno de los principales problemas asociados a la tromboprofilaxis en estas pacientes es el riesgo de hemorragia, que puede resultar especialmente grave durante el parto. Por este motivo, en caso de instaurarse profilaxis, esta se interrumpirá unas horas antes del posible parto.

La BSH también nos aporta un dato bastante significativo: tanto en el Reino Unido como en Irlanda, la trombosis venosa constituye la principal causa de muerte directa en mujeres embarazadas [6]. Además, es

importante considerar que la práctica clínica habitual puede diferir en ciertos aspectos de las recomendaciones establecidas en las guías clínicas. Tendiendo a ser estas últimas más conservadoras en el manejo, mientras que, en la práctica real, se suele tender a un enfoque más profiláctico.

En cuanto a las recomendaciones específicas de la guía de la “American Society of Hematology” (ASH) en esta materia, no recomienda la tromboprofilaxis en mujeres portadoras de mutaciones asociadas a un bajo riesgo trombótico, por lo que tampoco recomienda el cribado de mujeres embarazadas con antecedentes familiares de estas trombofilias [5].

Por su parte, la BSH fundamenta sus recomendaciones al respecto en un metaanálisis³ [20], y tampoco recomienda tromboprofilaxis en trombofilias de bajo riesgo en ausencia de otros factores de riesgo asociados. En dicho metaanálisis, se obtiene que el riesgo general de TV en el embarazo asociado a la mutación del FVL es de 1.1 (0,3-1,9) con un IC al 95%, siendo el riesgo mayor durante el puerperio. En el caso de la mutación G20210A de la protrombina, el riesgo general fue de 0,9 (0,2-2,0) con un IC al 95%. Los datos más desglosados se encuentran en la *tabla 2 del anexo 3*.

En el caso de homocigosis para el FVL, la combinación del FVL y del gen de la protrombina, déficit de AT, déficit de PS y déficit de PC la guía de la ASH recomienda realizar test diagnósticos en las pacientes con sospecha de ser portadoras de alguna de estas trombofilias. En el caso de que fueran positivas, estaría indicado instaurar una tromboprofilaxis postparto. Por su parte, la BSH también recomienda realizar test diagnósticos en estos casos e instaurar tromboprofilaxis, tanto anteparto como postparto. Respecto al metaanálisis anteriormente citado, se obtuvieron los datos representados en la *tabla 3 del anexo 2*.

Otra de las situaciones clínicas posibles es la presencia de un antecedente trombótico previo en relación con los estrógenos. Esta situación está contemplada por la guía de la BSH. La recomendación que plantea es la de no realizar test diagnósticos de trombofilias pues ya estaría indicada una anticoagulación a dosis profilácticas, no alterando, por tanto, el diagnóstico el manejo.

II. Otra morbilidad en el embarazo

La morbilidad descrita durante el embarazo posiblemente asociada a trombofilias es diversa e incluye un mayor riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia, CIR, abortos de repetición en el primer trimestre, desprendimiento de placenta y muerte fetal intrauterina, entre otros.

Aunque algunos estudios sí han parecido encontrar relación entre estas complicaciones y las portadoras de trombofilias, la literatura científica resulta inconsistente al respecto.

La guía de la “American Society of Hematology” (ASH), que hemos venido usando como referencia hasta ahora, no realiza recomendaciones en esta materia. Por su parte, la “British Society of Hematology” (BSH) no recomienda la realización de pruebas de cribado de trombofilias para prevenir complicaciones en el embarazo, con un grado de evidencia 2B [6].

Respecto al efecto de la tromboprofilaxis en el embarazo, un estudio retrospectivo de casos y controles entre los años 2004 y 2010, publicado en febrero de 2014, analizó los resultados obstétricos de mujeres portadoras para el FVL, tanto heterocigotas (82 embarazos) como homocigotas (13 embarazos), que recibieron tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis de 0,6 mg/kg/día. Los autores afirman que muchas de las complicaciones obstétricas tradicionalmente asociadas como la preeclampsia o el desprendimiento de placenta, podrían deberse a mecanismos fisiopatológicos aún no del todo conocidos. Asimismo, destacan que hasta el 50% de los eventos tromboembólicos venosos durante el embarazo podrían estar relacionados con la presencia de trombofilias [21].

Dado que existe una gran variedad de trombofilias, este estudio se centró exclusivamente en la más frecuente, el FVL. Las participantes no presentaban diferencias significativas respecto a antecedentes de

³ Metaanálisis publicado en 2017 y basado en estudios observacionales.

eventos trombóticos previos o complicaciones obstétricas previas. Se excluyeron pacientes con abortos tempranos, por lo que no se pudo estudiar la repercusión de la tromboprofilaxis en este aspecto, que tal vez sea uno de los más relevantes en relación a las trombofilias. La media de edad fue de 32,8 años en las heterocigotas y de 36,7 en el grupo de las homocigotas.

Durante el estudio no hubo efectos adversos relacionadas con el uso de enoxaparina, por lo que no se observaron complicaciones derivadas de la tromboprofilaxis. En cuanto a los resultados obstétricos, no hubo grandes diferencias entre las pacientes homocigotas y heterocigotas, la edad gestacional y el peso fueron similares. No obstante, si se detectó una mayor tendencia a la prematuridad en el grupo de homocigosis 15,3% en comparación a un 2,3% en el grupo de heterocigosis con un valor de $p=0,087$. Se produjeron dos muertes fetales en las homocigotas frente a una en las heterocigotas $p=0,047$, siendo uno de los casos de los homocigotas un feto con varias alteraciones asociadas. Asimismo, hubo un número mayor de alteraciones placentarias en las homocigotas, el 23,1% tuvieron alteraciones, en las heterocigotas solo el 11% las presentaron, aunque sin significación estadística [21]. Respecto al porcentaje de abortos fetales tardíos en los distintos grupos estudiados se encuentran representados en la *tabla 4 del anexo 3*.

En base a estos datos, parece que sí puede existir una asociación entre las trombofilias y la morbilidad obstétrica. Asimismo, esta varía en función del estado homocigoto o heterocigoto. Sin embargo, no llega a alcanzar la significación estadística en la mayoría de los casos.

Otro de los análisis realizados por el artículo es la comparación de la prevalencia de trombosis en sus pacientes, que han recibido tromboprofilaxis, con la de otro estudio en el que no se realizó dicha tromboprofilaxis [22]. Este último constaba de 15 pacientes homocigotas con 19 embarazos en el que la prevalencia de eventos tromboembólicos fue de un 15,8% sin tromboprofilaxis. Mientras que, en este estudio, no hubo episodios tromboembólicos en homocigotas, tan solo hubo tres eventos y fueron en el grupo de heterocigotas. Por lo que afirman que, en su caso, sí parece posible que hubiera algún efecto de la tromboprofilaxis, pero insisten en la necesidad de más estudios.

Continuando con el análisis de la morbilidad obstétrica, otro estudio prospectivo publicado en Bosnia en 2018 estudió la relación entre la mutación del FVL y la mutación del gen de la protrombina con los abortos de repetición [23]. Su objetivo era tratar de determinar si la presencia de estas trombofilias se asociaba de forma significativa con la pérdida gestacional recurrente. Incluyeron a 60 mujeres con dos o más abortos consecutivos de menos de veinte semanas de gestación, sin otra causa aparente que pudiera explicar los abortos. El control fueron 80 mujeres sanas con más de un embarazo sin complicaciones ni ninguna patología que pudiera provocar abortos de repetición. Entre las 60 mujeres, 4 de ellas tuvieron entre 2 o 3 abortos después de la semana 10 de embarazo. Las 56 mujeres restantes tuvieron los abortos antes de décima semana de gestación. Los resultados del estudio se muestran en la *tabla 5 del anexo 3 del que obtuvieron las siguientes conclusiones:*

- La presencia del alelo del FVL se asoció a un riesgo cuatro veces mayor de aborto OR: 4,243 (1,123-16,029) con IC al 95% y una $p=0,033$, resultando, por tanto, estadísticamente significativo. Demostrando, por tanto, la asociación entre el FVL y abortos de repetición.
- La presencia del alelo mutado G2021A del gen de la protrombina se asoció a cuatro veces más riesgo de aborto OR: 4,076 (0,418-39,690) con IC al 95% y una $p=0,226$, no estadísticamente significativa

Por su parte, la *Sociedad Americana de Medicina Reproductiva* en un artículo publicado en 2008, compararon la frecuencia de la mutación del FVL en 141 mujeres con más de un embarazo y al menos un aborto esporádico (308 nacidos vivos, 180 pérdidas gestacionales) con 638 mujeres con más de un embarazo y ningún aborto (1553 nacidos vivos) [24]. Los criterios de exclusión en el grupo de las mujeres con aborto conocido fueron: antecedentes familiares de trombofilias, ovario poliquístico, diabetes y otras

anomalías que podían interferir en el buen desarrollo del embarazo. Los resultados de la frecuencia de abortos en portadoras se muestran en la *tabla 6 del anexo 3*.

Por otro lado, se registraron 44 casos de aborto de repetición. Siendo nueve de ellos (el 20,45%) en portadoras de la mutación del FVL. Para concluir y en base a estos datos, recomiendan en casos de abortos de repetición de origen inexplicado realizar un cribado de trombofilias, en concreto, del FVL. A diferencia de las guías revisadas que no consideran que exista indicación. No obstante, entre lo más destacable de este estudio se encuentra que, al seleccionar la muestra de casos, uno de los criterios de exclusión fue la presencia de antecedentes familiares de trombofilia. Lo que puede haber conducido a una infraestimación en la frecuencia del alelo en los casos, en comparación con las características de la población general.

-Cáncer

El cáncer en sí mismo constituye un factor de riesgo tromboembólico, cuya magnitud varía en función del tipo tumoral. A ello se suma que algunos tratamientos sistémicos usados para el tratamiento del mismo, como la quimioterapia y la terapia hormonal (tamoxifeno el más frecuente), pueden suponer un riesgo sobreañadido en estos pacientes. Asimismo, debido a la evolución de su enfermedad los pacientes pueden verse obligados a llevar períodos de vida sedentaria, inmovilización prolongada en cama o múltiples intervenciones quirúrgicas. Contribuyendo todos estos factores a generar un ambiente protrombótico, cuyo impacto podría verse aumentado en el contexto de una trombofilia hereditaria.

Como consecuencia de este escenario se han desarrollado escalas como la *Khorana score*, diseñada para predecir el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes en tratamiento con quimioterapia. Esta escala incluye ítems como el tipo de cáncer, datos del hemograma y el IMC, permitiendo clasificar a los pacientes en tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto. Cuando el paciente presenta un score ≥ 2 se recomienda iniciar tromboprofilaxis.

Teniendo en cuenta el contexto anterior, resulta razonable que ante la sospecha de una trombofilia hereditaria podría ser otro factor relevante a la hora de decidir iniciar tromboprofilaxis. Según los datos aportados por la “American Society of Hematology” (ASH), el riesgo general de un primer episodio de TV en pacientes con cáncer ambulatorios de bajo riesgo se estimó en 50 eventos por cada 1000 pacientes en 6 meses y en los de riesgo intermedio 66 eventos por cada 1000 pacientes en 6 meses. El riesgo relativo (RR), en pacientes heterocigotos para FVL, en contraposición a pacientes con cáncer de las mismas características sin esta variante se estimó en 1,86 (1,20-2,90) con un IC al 95%. En el caso de la mutación del gen de la protrombina en heterocigosis el RR fue de 1,78 (1,40-2,27) con un IC al 95%. Por otro lado, el efecto de la tromboprofilaxis con anticoagulantes orales de acción directa durante seis meses se estimó en un RR de 0,61 (0,31-1,21) en ambos grupos de riesgo, disminuyendo, por tanto, el riesgo en los portadores [5].

En base a estos hallazgos y pese al bajo nivel de evidencia, la guía de la ASH recomienda que en pacientes con cáncer en tratamiento con terapia sistémica y con antecedentes familiares de TV que, en otras circunstancias se clasificarían de bajo riesgo o intermedio para trombosis, realizar un test diagnóstico de trombofilias, y de ser positivo, iniciar la tromboprofilaxis.

Esta misma conclusión, también se obtiene en el artículo “Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE” en el que recomiendan realizar test de trombofilias y profilaxis antitrombótica en pacientes clasificados en el grupo de riesgo bajo o intermedio según la escala de *Khorana*, ya que, en estos pacientes, de dar positivo, se alteraría el manejo terapéutico iniciando la tromboprofilaxis. En el grupo de alto riesgo la tromboprofilaxis se iniciará independientemente del resultado del test [7].

-Combinación de diversas trombofilias

Las guías revisadas afirman que a día de hoy no se dispone de datos suficientes para realizar recomendaciones en individuos con combinaciones de diversas trombofilias. La más frecuente de ellas es la combinación del FVL y la mutación del gen de la protrombina, que algunos autores llegan a considerar de alto riesgo, pero sin evidencia suficiente [7]. Como dato interesante, en el artículo sobre la contracepción hormonal combinada ya citado, encontraron en uno de los estudios de cohortes, datos que parecían indicar una frecuente coexistencia en las pacientes portadoras de otros defectos trombofílicos [9].

DISCUSIÓN

Una vez hemos visto distintos datos en diversas situaciones en las que las trombofilias hereditarias pueden influir, analizaremos la visión general de lo expuesto hasta ahora.

Las trombofilias pueden tener repercusión en distintos puntos de la vida del individuo, pues su poder trombogénico puede sumarse al de otros factores presentes a lo largo de las distintas etapas de la misma, como son las infecciones, cirugías, inmovilizaciones prolongadas, anticoncepción hormonal combinada, embarazo, puerperio, cáncer... Determinar el verdadero peso de las trombofilias en cada una de las circunstancias es difícil, debido a la gran variedad de factores implicados cuya cuantificación no es del todo posible, lo que dificulta el análisis de los estudios. Por lo que, diseñar un estudio que tenga en cuenta las características reales de la población y sea capaz de determinar el verdadero peso de cada factor es bastante complicado técnicamente. Eso ha llevado a que gran parte de los estudios realizados sean en poblaciones muy determinadas y en ausencia de muchos factores de riesgo comunes. Por tanto, desde un punto de vista estrictamente científico, puede no ser del todo apropiado considerar todos esos datos como extrapolables a la población general. De hecho, las dos principales guías revisadas han tenido que recurrir a cálculos indirectos para poder dar conclusiones en la mayor parte de las situaciones clínicas, poniendo de manifiesto la limitación de la evidencia disponible y la necesidad de estudios específicos.

En consecuencia, la guía de la “American Society of Hematology” (ASH) da prácticamente la totalidad de sus recomendaciones respecto a la realización o no de estudios de trombofilia en diversas situaciones clínicas como recomendaciones condicionales, sustentadas en un bajo nivel de evidencia. La única recomendación general no condicional, pero sí con un bajo nivel de evidencia, es la de “no realizar test de trombofilias en la población general antes de iniciar el uso de anticonceptivos orales combinados”. La principal justificación residiría en el costo que esto implicaría sumado a la frecuencia relativamente baja de las trombofilias hereditarias. Haciendo que, en este escenario, el número necesario a tratar sea elevado para prevenir un caso de trombosis venosa.

Por su parte, la guía de la *British Society of Hematology (BSH)* utiliza el sistema GRADE para emitir sus recomendaciones y establecer los correspondientes niveles de evidencia. En lo que respecta a las trombofilias hereditarias, las recomendaciones oscilan entre los niveles 2C y 2B. Proporcionando un nivel de evidencia bajo o moderado. Asimismo, no proporciona recomendaciones claras respecto a algunos aspectos clínicos. En contraposición, a otras alteraciones de la coagulación, como el síndrome antifosfolípido, en las que sí establecen un mayor nivel de evidencia y recomendaciones de mayor claridad.

En esta situación de falta de certeza, la ausencia de recomendaciones de un alto nivel de evidencia deja la puerta abierta a la toma de decisiones según criterio individual en estos pacientes.

En relación con esta falta de certeza y la gran variabilidad de factores de riesgo implicados, algunas revisiones y artículos [7,9] abogan por la posibilidad de individualizar el manejo en los pacientes según sus circunstancias específicas. Este abordaje cobra especial relevancia en situaciones en las que las decisiones clínicas se basan en un nivel de certeza bajo y con un riesgo que parece teóricamente asumible, como es el caso del uso de anticonceptivos combinados en pacientes con trombofilias de bajo riesgo. En estos escenarios, adquiere especial importancia nuestra labor de informar adecuadamente a los pacientes sobre los riesgos reales y las alternativas anticonceptivas, si las desearan. Siendo, por tanto, la decisión final una decisión informada por parte de la paciente. La existencia de otras opciones anticonceptivas hormonales igualmente eficaces y con un perfil de seguridad mejor, como son los

anticonceptivos hormonales de solo gestágenos, no se ha considerado lo suficiente en la literatura médica revisada. Esta opción es especialmente interesante tanto en las pacientes de bajo riesgo como en las de alto riesgo trombótico, ya que, no presenta efectos adversos de gravedad. A diferencia de la opción de anticoncepción hormonal combinada.

Otra de las grandes dificultades en la obtención de conclusiones es la gran variabilidad de prevalencia de las distintas trombofilias en función de la zona geográfica y el origen étnico. La población donde parecen tener una frecuencia mayor es en la población caucásica occidental. No obstante, también se han observado diferencias entre distintas zonas conformadas principalmente por este tipo de población, pareciendo ser la prevalencia aparentemente mayor en países del sur de Europa frente a los del norte (incluso el doble de frecuente en el sur que en el norte) [25].

En el caso de España, también se observan diferencias en la prevalencia según la población estudiada. Existen ejemplos de grupos que, al estudiarlos, la mutación más frecuente fue la mutación del gen de la protrombina, y no la del FVL [26]. Asimismo, destaca en nuestro país el caso particular de la población de origen vasco. Esta población presenta una prevalencia llamativamente baja del Factor V Leiden (FVL). Esta peculiaridad podría explicarse, entre otros factores, por una menor prevalencia histórica de feropenia en esta población, atribuida al retraso en la llegada de la agricultura y a un mayor consumo de alimentos cárnicos. En contraste, con otras regiones donde el déficit de hierro podría haber representado una mayor desventaja evolutiva, favoreciendo la persistencia de individuos portadores de la mutación FVL [12].

En su totalidad, los datos aportados por los artículos revisados se refieren a población occidental. En ocasiones, los estudios no te especifican claramente la procedencia étnica y geográfica de los datos. Otros artículos, como el metaanálisis de: *Contracepción Hormonal Combinada*, sí te detallan el país de procedencia de cada uno de los estudios en los que se basan, siendo dos de ellos de España. E incluyendo otros de países como Dinamarca, Países Bajos, Italia, Alemania, Suiza y Estados Unidos [9]. Otro de los artículos que hemos considerado en este trabajo se realiza en mujeres de Bosnia y las guías revisadas fueron las de la *Sociedad Americana de Hematología* y de la *Sociedad Británica de Hematología*. Por tanto, no debemos olvidar tener en cuenta que tanto las prevalencias, riesgos y conclusiones de estos estudios podrían diferir en nuestra población debido a la variabilidad genética. Además, de la gran multitud de mutaciones que pueden provocar el mismo déficit.

Por otro lado, y sin lugar a dudas, una de las conclusiones más relevantes a las que parece llegar la literatura revisada, aunque sencilla, es la importancia de recordar que la realización de test diagnósticos de trombofilia solo estará justificada cuando sus resultados supongan un cambio en el manejo clínico del paciente. En consecuencia, en aquellos casos en los que el paciente ya requiera anticoagulación, ya sea a dosis terapéuticas o profilácticas, la realización de un test diagnóstico de trombofilia carecería de utilidad. Del mismo modo, este tampoco estaría indicado en aquellas situaciones en las que un resultado positivo en el test no requiriera ningún tipo de intervención, ni farmacológica ni de otro tipo.

No obstante, respecto a este último punto cabe señalar que la literatura revisada, especialmente las guías, comparan generalmente dos escenarios para generar las recomendaciones sobre si realizar estos test o no. El escenario de “no hacer nada” frente a “la intervención farmacológica con dosis profiláctica”. Sin embargo, no hacen ninguna referencia al beneficio de medidas higiénico-dietéticas ni al efecto de la concienciación sobre el riesgo de trombosis.

Las medidas higiénico-dietéticas han demostrado eficacia en la prevención de la trombosis venosa y, a diferencia de la anticoagulación farmacológica, carecen de efectos adversos significativos como el riesgo de hemorragia. Estas características las convierten en una opción interesante en esos pacientes cuyo riesgo trombótico no es lo suficientemente elevado como para asumir los riesgos de una anticoagulación profiláctica, pero no lo suficientemente insignificante como para no realizar ningún tipo de intervención. No obstante, resulta llamativo que las guías revisadas no contemplen estas intervenciones, así como, la falta

de estudios al respecto, siendo un área de potencial mejora y una puerta a un abordaje más integral del paciente.

Algunas de estas medidas no farmacológicas pueden ser: una adecuada hidratación, una dieta saludable, ejercicio físico, favorecer la movilidad en viajes largos ($>6h$), control de la obesidad y otros factores de riesgo evitables como el tabaquismo. Una actuación más específica podría ser el uso de medias de compresión, con posible beneficio como medida profiláctica, como tratamiento en determinadas situaciones y en la prevención del síndrome postrombótico mediante una instauración precoz y un uso prolongado [27]. Aunque el beneficio alcanzable de estas últimas es limitado y hay estudios y trabajos que lo desarrollan en mayor profundidad, el ser tan solo la posible “incomodidad” el principal inconveniente de las mismas, las convierte en una herramienta relevante en la prevención de la trombosis venosa en las trombofilias hereditarias, que podría analizarse en futuros estudios.

Si bien muchas de estas recomendaciones son generales y deberían aplicarse a cualquier paciente, tenga o no una trombofilia hereditaria. Es interesante destacar el papel que podría tener la conciencia de un mayor riesgo para realizar una mayor adherencia a las mismas. Pues es posible que aquellos pacientes que son portadores de una de estas mutaciones y, por tanto, conscientes de un mayor riesgo de trombosis venosa, se impliquen más en estas medidas higiénico-dietéticas, así como, en la evitación del tabaquismo en comparación con un paciente que se considere “sano” y se autoperciba con un bajo riesgo para cualquier posible patología.

Esto también puede suponer un posible factor confusor que nos lleve a infraestimar la capacidad trombótica de algunas trombofilias, pues en los estudios aquellos pacientes portadores de una trombofilia y/o con historia familiar trombótica pueden tener mayor autopercepción de riesgo y, por tanto, una mayor adherencia a estilos de vida saludables. Además, el tipo de estilo de vida no se refleja y, aparentemente, no se tiene en cuenta en la mayoría de estudios revisados ni en portadores ni en no portadores.

Finalmente, resulta relevante incluir en esta discusión el factor de riesgo que representa el tabaquismo, particularmente en su relación con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Según la última *Encuesta Europea de Salud* de España realizada en 2020, la prevalencia de mujeres fumadoras a diario en España es del 16,4% [28]. Por otro lado, la *Sociedad Española de Anticoncepción* estimó, en ese mismo año, que el 18,5% de las mujeres utilizaban anticoncepción oral combinada. El motivo de inclusión de estos datos es resaltar ambos factores de riesgo relativamente frecuentes en nuestra población y la posible coexistencia de ambos pese a las recomendaciones médicas en contra. Aunque no hemos encontrado datos directos sobre la asociación de estos dos factores de riesgo en España, un estudio realizado en Estados Unidos entre los años 2002 y 2004 reveló que el 26,9% de las fumadoras encuestadas también usaban anticonceptivos orales combinados como método anticonceptivo [29]. También cabe señalar la importancia de lo que la paciente considera ser fumadora, pues es particularmente frecuente que las pacientes no se autopercibian como fumadoras si no fuman a diario, lo cual contribuye a una menor percepción del riesgo asociado.

Esta coexistencia de factores supone una especial relevancia en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias, quienes ya presentan un riesgo trombótico de base mayor. Sin embargo, en revisiones como la de “*Contracepción Hormonal Combinada*” [9], el tabaquismo solo se tuvo en cuenta en los cálculos en 3 de los 15 estudios en los que se basaba. Además, muchos factores de riesgo como antecedentes familiares de trombofilias, cáncer, embarazo, uso de medicamentos con estrógeno, abortos, inmovilidad; son considerados factores de exclusión en muchos de los estudios revisados.

Esta exclusión de factores de riesgo busca minimizar los posibles factores de confusión que podrían sobreestimar el riesgo trombótico asociado a estas trombofilias. Sin embargo, no debemos olvidar que la población general presenta unas características más complejas, pudiendo coexistir numerosos factores de riesgo frecuentes como los anticonceptivos combinados, el tabaco, la obesidad, la inmovilización, cirugías, cáncer... Lo que pone, una vez más, de manifiesto la relevancia de la valoración individualizada en estos

pacientes. En ese sentido, podría ser útil el desarrollo de escalas de estratificación de riesgo que consideren tanto el tipo de trombofilia como otros factores de riesgo y/o situaciones clínicas relevantes, asignando un valor ponderado a cada ítem, con el fin de sistematizar la indicación del tratamiento anticoagulante profiláctico.

CONCLUSIONES

A pesar de que el cribado poblacional de las trombofilias hereditarias no parece estar justificado, existen diversas situaciones clínicas y factores de riesgo en los que el cribado sí podría estar indicado. Sin embargo, la presente revisión ha evidenciado la escasez de recomendaciones respaldadas por un alto nivel de evidencia en muchos contextos clínicos, lo que pone de manifiesto la necesidad de estudios más específicos que nos permitan individualizar con evidencia científica el manejo de los pacientes y prevenir, por tanto, episodios de trombosis venosa y su morbimortalidad. Asimismo, se destaca la potencial utilidad del desarrollo de escalas de estratificación de riesgo que tengan en cuenta el tipo de trombofilia, así como, otros factores de riesgo individuales pudiendo sistematizar la indicación del tratamiento anticoagulante profiláctico. Cabe señalar el papel importante que pueden tener los anticonceptivos de solo gestágenos como alternativa a los anticonceptivos hormonales combinados por su mayor perfil de seguridad en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias. Finalmente, a diferencia de las guías revisadas, proponemos valorar el posible papel de las medidas higiénico-dietéticas como parte de una estrategia preventiva integral, especialmente en pacientes con un perfil de riesgo intermedio-bajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiekebusch H G, Perucca P E. TROMBOFILIAS HEREDITARIAS. Revista chilena de obstetricia y ginecología 2003;68:424-9.
2. Wändell P, Forlund T, Danin Mankowitz H, Ugarph-Morawski A, Eliasson S, Braunschwig F, et al. Venous thromboembolism 2011-2018 in Stockholm: a demographic study. J Thromb Thrombolysis 2019;48:668-73.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res 2016;118:1340-7.
4. Ordi J, Salmerón L, Acosta F, Camacho I, Marín N. Estudio de factores pronósticos y de la prevalencia del síndrome posttrombótico en España en pacientes con trombosis venosa profunda. Med Clin (Barc) 2016;146:49-54.
5. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv 2023;7:7101-38.
6. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2022;198:443-58.
7. Hereditary thrombophilia testing in adults without VTE - UpToDate [Internet]. [citado 2025 abr 26]; Available from: https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/hereditary-thrombophilia-testing-in-adults-without-vte/print?search=hereditary%20thrombophilia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
8. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. Am J Hematol 2016;91:46-9.
9. van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2016;14:1393-403.
10. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). COAGULATION FACTOR V; F5 [Internet]. Available from: <https://omim.org/entry/612309?search=fv&highlight=fv>
11. Dahlbäck B. Nuevos conocimientos sobre la regulación de la coagulación por las isoformas del factor V, el inhibidor de la vía del factor tisular α y la proteína S. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2017;15:1241-50.

12. Bauduer F. Why is factor V Leiden so rare in the Basques? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015;13:697-8.
13. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). COAGULATION FACTOR II; F2 [Internet]. Available from: <https://omim.org/entry/176930?search=176930&highlight=176930>
14. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). THROMBOPHILIA DUE TO PROTEIN C DEFICIENCY, AUTOSOMAL DOMINANT; TPH3 [Internet]. Available from: <https://omim.org/entry/176860?search=PROTEIN%20C%20DEFICIENCY&highlight=%28protein%7Cproteinaceous%29%2C%2Cdeficiency>
15. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). THROMBOPHILIA DUE TO PROTEIN C DEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE; TPH4 [Internet]. Available from: <https://omim.org/entry/612304>
16. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). PROTEIN S; PROS1 [Internet]. Available from: <https://omim.org/entry/176880?search=PROS1&highlight=pros1>
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). SERPIN PEPTIDASE INHIBITOR, CLADE C (ANTITHROMBIN), MEMBER 1; SERPINC1.
18. abc-del-laboratorio-antitrombina-iii.pdf [Internet]. [citado 2025 abr 27];Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/907793/abc-del-laboratorio-antitrombina-iii.pdf>
19. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. [citado 2025 mar 18];Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>
20. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4452.
21. Gat I, Dulitzki M, Schiff E, Sivan E, Simchen MJ. Peripartum thromboprophylaxis for homozygous and heterozygous FVL mutation carriers yields similar pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J* 2014;16:96-100.
22. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800-3.
23. Jusić A, Balić D, Avdić A, Pođanin M, Balić A. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women. *Medicinski Glasnik* 2018;15:158-63.
24. Glueck CJ, Gogenini S, Munjal J, Tracy T, Pranikoff J, Wang P. Factor V Leiden mutation: a treatable etiology for sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;89:410-6.
25. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706-8.
26. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-9.
27. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141:e419S-e496S.
28. Ministerio de Sanidad - Sanidad en datos - Encuesta Europea de Salud en España 2020 [Internet]. [citado 2025 may 1];Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020.htm
29. McClave AK, Hogue CJ, Brunner Huber LR, Ehrlich AC. Cigarette smoking women of reproductive age who use oral contraceptives: results from the 2002 and 2004 behavioral risk factor surveillance systems. *Womens Health Issues* 2010;20:380-5.

ANEXOS

ANEXO 1: FIGURA 1 FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO

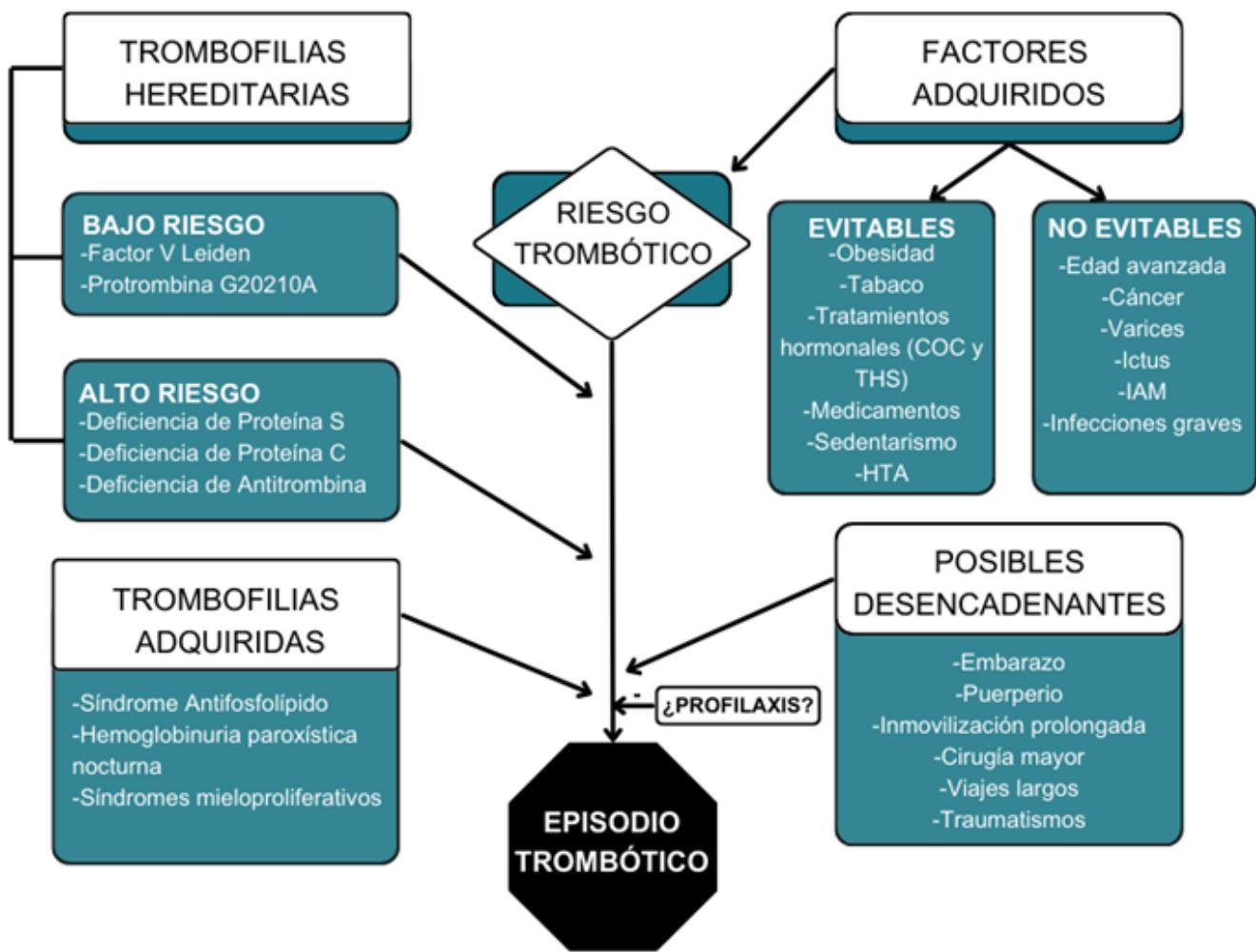


Figura 1: Factores de riesgo trombótico

ANEXO 2: TABLA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA, TROMBOFILIAS Y DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE TV

Tabla 1 Disminución del riesgo de TV evitando AOC en mujeres con trombofilia conocida en la familia según ASH.
Tabla de realización propia.

Trombofilia	Disminución de eventos trombóticos evitando AOC
<i>FVL</i>	4,57 (3,71-5,55) menos eventos de TV por cada 1000 mujeres
<i>Protrombina G20210A</i>	4,38 (3,76-4,90) menos eventos de TV por cada 1000 mujeres
<i>Déficit de AT</i>	19,39 (15,30-23,90) menos eventos de TV por cada 1000 mujeres
<i>Déficit de PC</i>	13,84 (11,34-15,45) menos eventos de TV por cada 1000 mujeres
<i>Déficit de PS</i>	10,49 (8,71-11,48) menos eventos de TV por cada 1000 mujeres

ANEXO 3: TABLAS EMBARAZO Y PUERPERIO EN LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Tabla 2: Riesgo de TV en los periodos anteparto y postparto para la mutación del FVL y protrombina G20210A. Tabla de realización propia con datos aportados por [20]

Trombofilia	Riesgo de TV anteparto	Riesgo de TV postparto
FVL	0,4% (0,1%-0,9%) con un IC 95%	2,0% (0,9%-3,7%) con un IC 95%
Protrombina G20210A	0,0% (0,0%-0,2%) con un IC 95%	0,9% (0,2%-2,0%) con un IC 95%

Tabla 3: Riesgo de TV en los periodos anteparto y postparto para las trombofilias: AT, PC, PS y homocigosis para el FVL. Tabla de realización propia con datos aportados por [20]

Trombofilia	Riesgo de TV anteparto	Riesgo de TV postparto
Déficit de AT	7,3% (1,8%-15,16%) con un IC 95%	11,1% (3,7%-21,0%) con un IC 95%
Déficit de PC	3,2% (0,6%-8,2%) con un IC 95%	5,4% (0,9%-13,8%) con un IC 95%
Déficit de PS	0,9% (0,0%-3,7%) con un IC 95%	4,2% (0,7%-9,4%) con un IC 95%
Homocigosis FVL	2,8% (0,0%-8,6%) con un IC 95%	2,8% (0,0%-8,8%) con un IC 95%

Tabla 4. Abortos fetales tardíos según [21]. Tabla de realización propia con los datos del estudio.

Abortos fetales tardíos	
Homocigotas	13,7%
Heterocigotas	3,1%
No portadoras	1,4%

Tabla 5. Frecuencia de trombofilias en estudio de casos y controles sobre abortos de repetición [23]. Tabla de realización propia con los datos del estudio.

Frecuencia del alelo de la trombofilia	Casos (60 mujeres con abortos de repetición)	Controles (80 mujeres sin abortos)	p
Alelo de FVL	7,5%	3,75%	p=0,021
Alelo protrombina G20210A	2,5%	0,63%	p=0,190

Tabla 6. Frecuencia de abortos en portadoras del alelo para la trombofilia del FVL, según [24]

Frecuencia del alelo de la trombofilia	Casos	Controles
	(141 mujeres con al menos un aborto)	(638 mujeres sin abortos)
Alelo de FVL en heterocigosis	11,35% (16 mujeres)	7,4% (47 mujeres)
Alelo de FVL en homocigosis	1,41% (2 mujeres)	

ANEXO 3: CASCADA DE LA COAGULACIÓN CON LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS⁴

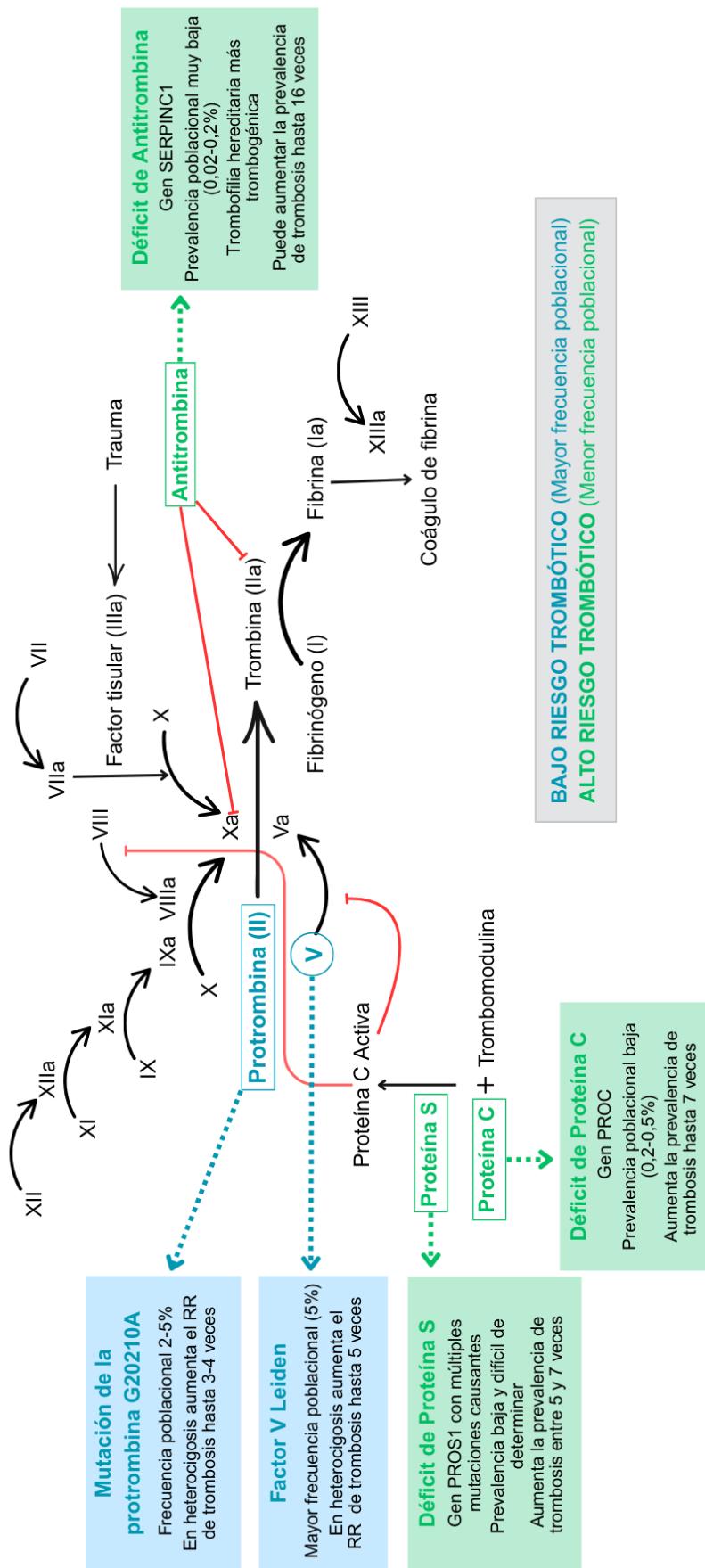


Figura 2: Representación gráfica de la cascada de la coagulación con las Trombofilias Hereditarias

⁴ La Figura 2. No busca una representación exacta de la cascada de la coagulación, pudiendo faltar elementos que intervienen en la misma como el Calcio y otras relaciones de activación e inhibición. Su fin es representar el lugar de las distintas trombofilias en la cascada de la coagulación.

ANEXO 4: MÉTODOS. PRIMERA BÚSQUEDA EN PUBMED. SELECCIÓN DE PUBLICACIONES.

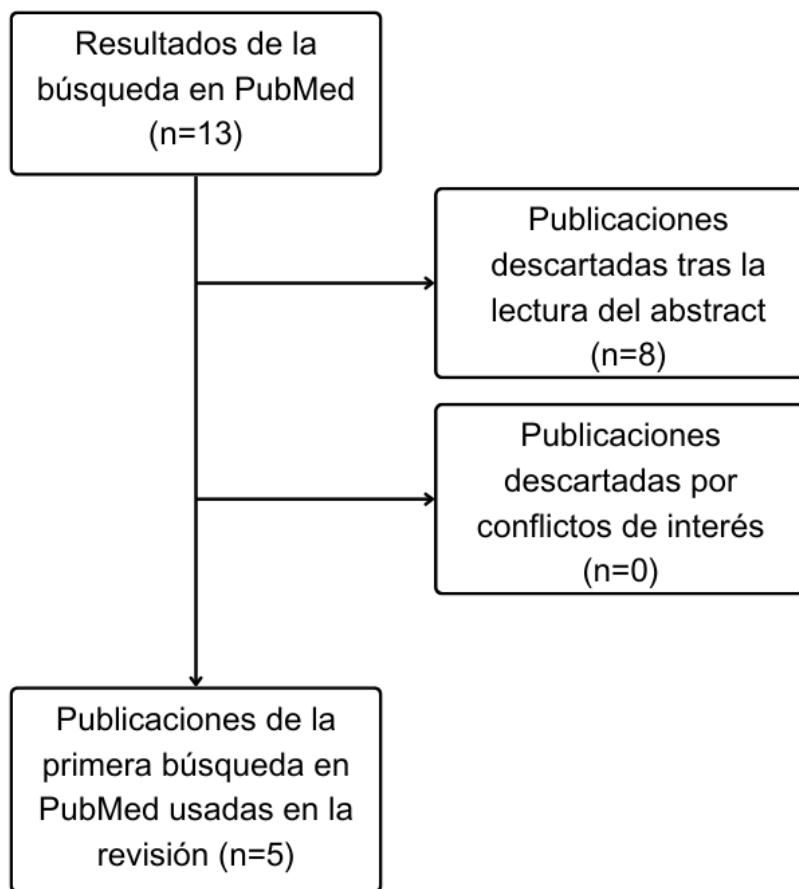


Figura 3: Resultados primera búsqueda en PubMed

ANEXO 5: RESUMEN RECOMENDACIONES SEGÚN LA SITUACIÓN CLÍNICA⁵

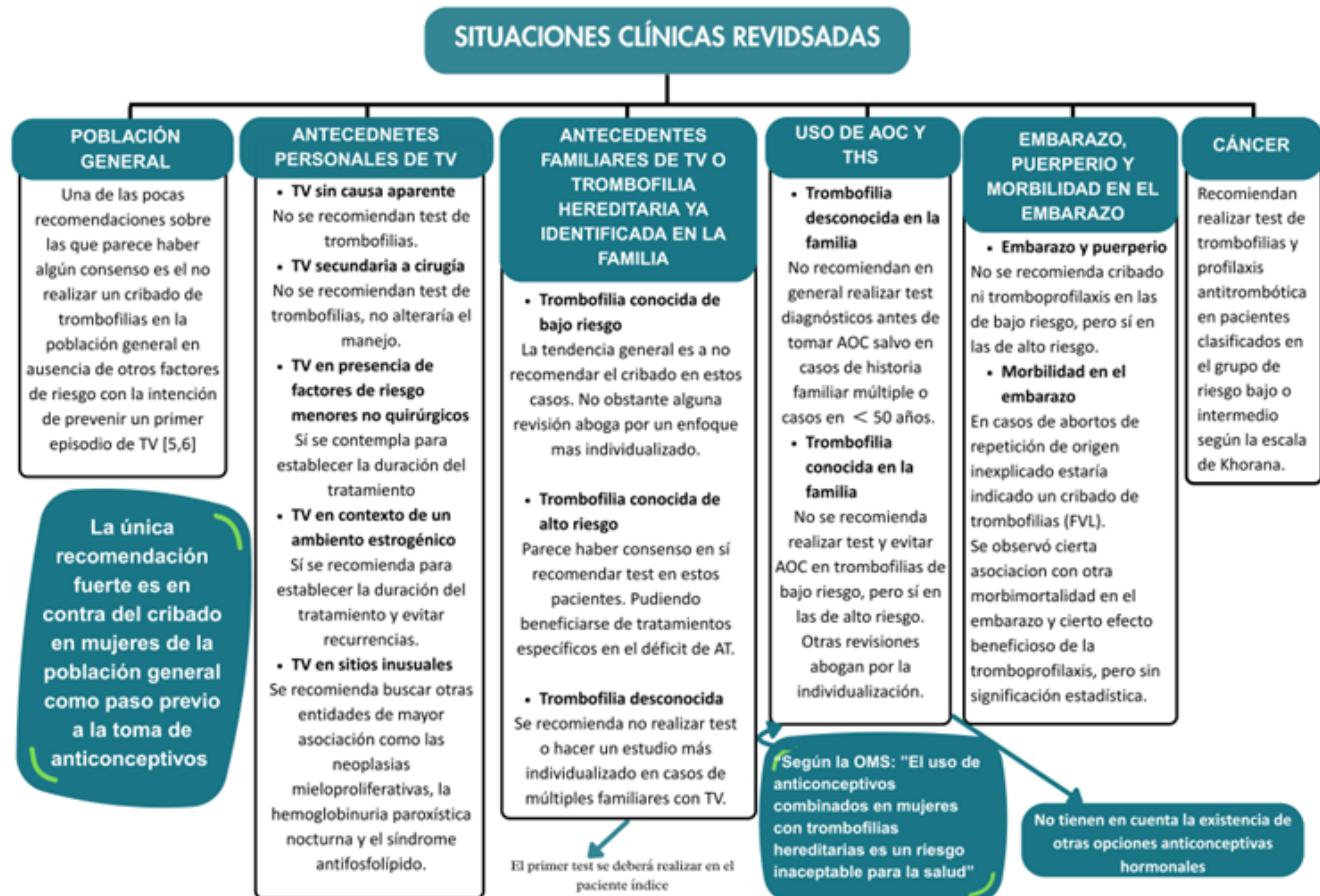


Figura 4: Recomendaciones según la situación clínica

⁵ Se trata de un resumen esquemático realizado para el formato póster, no son recomendaciones con consenso absoluto. Solamente representa la tendencia general de lo revisado.

ANEXO 6: AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a quienes han hecho posible que hoy culmine esta etapa.

A mis padres, Isabel e Ineso, por su esfuerzo incansable y su sacrificio diario, sin los cuales no podría estar escribiendo estas palabras. Gracias por luchar para darme todas las oportunidades posibles y vuestro incondicional y constante apoyo.

A mi abuela María Antonia y a mi abuelo Víctor, por cuidarme como a una hija y darme siempre todo lo que tienen con el mayor de los amores. Toda vuestra bondad y humildad serán mi guía para tratar a mis pacientes.

A mi abuela Aquilina, que no pudo verme convertirme en médico, pero cuyo recuerdo permanecerá conmigo en cada paciente que auscute el resto de mi vida. Te echo de menos y nunca olvidaré lo que un trombo puede arrebatar a una familia. Gracias por ser mi abuela, siempre te llevaré en mi corazón.

A Samuel, por todo el apoyo, consejos y paciencia a lo largo de este proceso. Gracias por ser mi compañero de vida y permanecer a mi lado pese a todos los baches que se presentan.

Gracias a todos vosotros y al resto de mi familia por darme tanto. Este logro y todos los que consiga también serán vuestros.

Os quiero.



TROMBOFILIAS HEREDITARIAS. PREVENCIÓN

Una Revisión Narrativa. Trabajo de Fin de Grado Medicina.

Autora: Inés García Díaz

Tutor: Dr. Juan José Tellería Orriols

1 INTRODUCCIÓN

Las trombofilias son cualquier alteración ya sea congénita o adquirida, que favorece la presentación de un fenómeno trombótico, el cual afecta habitualmente al territorio venoso [1]. Las causas congénitas reciben el nombre de trombofilias hereditarias, entre las cuales las más estudiadas son:

La trombosis venosa (TV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La TV tiene una incidencia anual aproximada en población europea de 1 por 1000 adultos al año [2]. La trombosis venosa tiene una elevada morbilidad, la contribución concreta de las trombofilias hereditarias en este aspecto sigue siendo motivo de debate especialmente en relación con su diagnóstico, manejo clínico y utilidad del cribado genético.

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS	
Factor V Leiden (FVL)	
Protrombina G20210A	
Deficiencia de Proteína S (PS)	
Deficiencia de Proteína C (PC)	
Deficiencia de Antitrombina (AT)	

Tabla 1. Trombofilias hereditarias

2 OBJETIVOS Y LIMITACIONES

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión crítica de la literatura disponible para valorar en qué casos estaría indicado el estudio genético de estas entidades y valorar así una posible prevención. Secundariamente abordar su relación con complicaciones obstétricas y el uso de AOC. Respecto a los **límites**, se trata de una revisión narrativa sobre un tema muy amplio, que no busca en sí misma resolver con evidencia sólida y concluyente las preguntas planteadas. Debido a su carácter narrativo no se ha seguido una metodología estrictamente sistemática, pero sí trata de mantener el mayor rigor científico.

4 DESARROLLO Y DISCUSIÓN

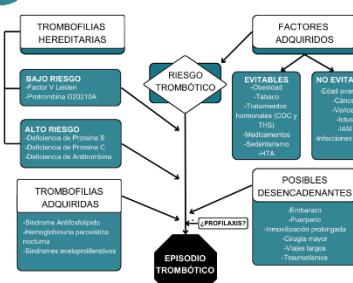


Figura 2: Factores que intervienen en la aparición de un episodio trombótico

En la formación del trombo, generalmente en las venas del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, se ven implicados múltiples y diversos factores de riesgo. Algunos de los más relevantes se muestran resumidos en la "Figura 2". En el caso de las trombofilias hereditarias, los pacientes ya poseen un riesgo basal aumentado, aunque variable, que puede verse aumentado en presencia de otros factores. En la "Figura 3" podemos ver las distintas trombofilias, su función en la cascada de la coagulación, algunos datos sobre su genética y su efecto en la coagulación.

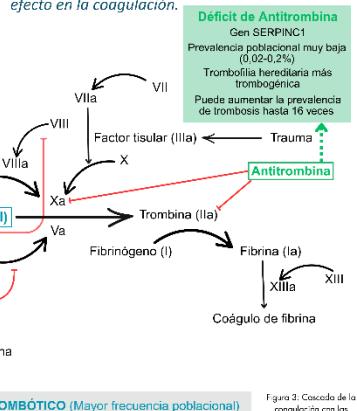


Figura 3: Cascada de la coagulación con las trombofilias hereditarias

5 CONCLUSIONES

- A pesar de que el cribado poblacional de las trombofilias hereditarias no parece estar justificado, existen diversas situaciones clínicas y factores de riesgo en los que el cribado sí podría estar indicado.
- La presente revisión ha evidenciado la escasez de recomendaciones respaldadas por un alto nivel de evidencia en muchos contextos clínicos, lo que pone de manifiesto la necesidad de estudios más específicos que nos permitan individualizar con evidencia científica el manejo de los pacientes y prevenir, por tanto, episodios de trombosis venosa y su morbilidad.
- Se destaca la potencial utilidad del desarrollo de escalas de estratificación de riesgo que tengan en cuenta el tipo de trombofilia, así como, otros factores de riesgo individuales pudiendo sistematizar la indicación del tratamiento anticoagulante profiláctico.
- Cabe señalar el importante papel que pueden tener los anticonceptivos de solo gestágenos como alternativa a los anticonceptivos hormonales combinados por su mayor perfil de seguridad en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias.
- Finalmente, a diferencia de las guías revisadas, proponemos valorar el posible papel de las medidas higiénico-dietéticas como parte de una estrategia preventiva integral, especialmente en aquellos pacientes con un perfil de riesgo intermedio-bajo en el que el balance beneficio riesgo del tratamiento con anticoagulación podría no ser claramente favorable.

3 MÉTODOS

Las principales **bases de datos** médicas usadas fueron:

- PUBMED:** Donde se realizó la primera búsqueda con los siguientes términos: "Thrombophilia/genetics" [Mesh] AND "Thrombophilia/prevention and control" [Mesh]. Obteniendo los resultados de la Figura 2
- OMIM y NCBI:** Para información de las distintas mutaciones.
- UPTODATE**

Así como, las últimas **guías clínicas** sobre el manejo de las trombofilias de la "American Society of Hematology" y de la "British Society of Hematology".

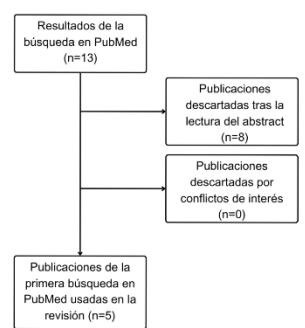


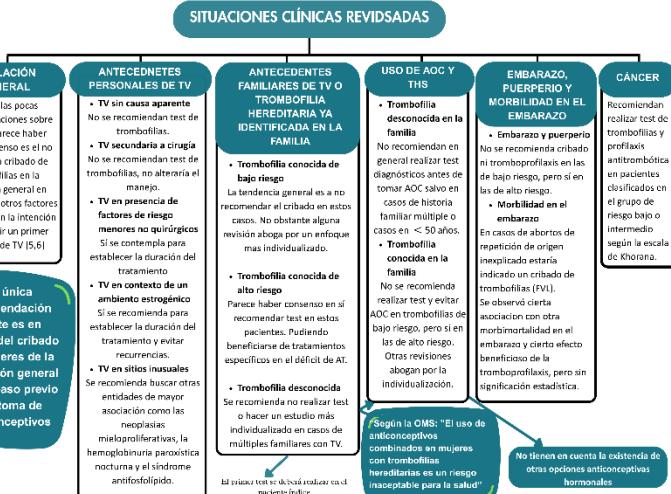
Figura 1: Resultados primera búsqueda en PubMed

Los **criterios de exclusión** de los artículos fueron:

- La falta de relación con la temática a investigar, el enfoque demasiado específico y alejado del alcance del presente trabajo y la existencia de conflictos de interés.

Se realizaron diversas lecturas críticas de todo el material seleccionado, se pusieron en contraste los datos, información y recomendaciones que daban cada uno de ellos para las distintas situaciones clínicas, en busca de contradicciones, similitudes y tendencias para poder inferir conclusiones.

¿Cuándo estaría indicada la búsqueda activa de las trombofilias hereditarias? ¿En caso de ser portador estaría indicada la profilaxis? ¿Cambiaría nuestra actitud la presencia de otros factores de riesgo? ¿Es superior el beneficio de una profilaxis al riesgo de sangrado por anticoagulación?



Las recomendaciones resumidas en esta tabla son las más aceptadas por la literatura revisada. No obstante, están basadas en un bajo nivel de evidencia y, en muchas ocasiones, obtenidas mediante hipótesis basadas en cálculos indirectos. Por falta de espacio, no se muestra en este formato los datos estadísticos en los que se basan, ni el debate detrás de cada uno de los supuestos.

Algunos problemas y dificultades señalados durante la discusión fueron:

- La gran variabilidad geográfica en prevalencia de las trombofilias incluso dentro de un mismo país que impide la adecuada extrapolación de datos a otras comunidades.
- La **multitud de mutaciones** que pueden ser causantes de un mismo déficit.
- Falta de consideración del estilo de vida en los cálculos de la prevalencia de trombosis.
- Falta de estudios para situaciones clínicas concretas y cálculos imprecisos de formas indirectas.
- Las guías siempre comparan dos escenarios, el de "no hacer nada" frente a "la intervención farmacológica con dosis profiláctica". Sin embargo, **no hacen ninguna referencia al beneficio de medidas higiénico-dietéticas** ni al efecto de la concienciación sobre el riesgo de trombosis.
- Exclusión de factores de riesgo comunes en la población.

BIBLIOGRAFÍA

AGC: Anticonceptivos de acción continua; TTS: Tiempo Maternal de acción.

