

Nuevo Proyecto de Ley de Trombofilia 2017

New Thrombophilia Law Project 2017

Grand B^{1*}, Forastiero R^{2*}, Penchasky D^{3*}, Fondevila C^{4*}, Gallo M^{5*},
Gumpel C^{6*}, Elhelou L^{7*}, Molnar S^{8*}, Rossi A^{9**}

**Grupo de Trabajo de Hemostasia y Trombosis en la Mujer del Grupo CAHT.
**Presidente Grupo CAHT*

¹ Médica hematóloga. Departamento Materno Infantil.
División Obstetricia. Hospital Juan A Fernández. CABA.

² Bioquímico, Fundación Favaloro. CABA.

³ Médica hematóloga. Hospital Italiano. CABA.

⁴ Médico hematólogo. Clínica Bazterrica. CABA

⁵ Médica hematóloga. Sanatorio Juncal. Pcia. Bs. As.

⁶ Médica hematóloga. Hospital Privado de Rosario. Pcia. Sta. Fe

⁷ Médica hematóloga. ANM. Fundación de la Hemofilia. CABA

⁸ Médica hematóloga. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba. Pcia.
Córdoba.

⁹ Médica hematóloga. Jefa del Servicio de Hematología. Hospital Universi-
tario Fundación Favaloro. CABA.

bgrand@arnet.com.ar / arossi@favaloro.org / info@grupocaht.com

Fecha recepción: 19/07/2017
Fecha aprobación: 20/08/2017

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 157-165
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Nueva ley trombofilia,
Polimorfismos MTHFR y PAI.

Keywords: New thrombophilia law,
MTHFR and PAI polymorphisms.

Introducción

Nuevamente la trombofilia ocupa un lugar en los medios de comunicación, en las discusiones entre colegas y en el consultorio con nuestras pacientes.

Organizaciones no gubernamentales y algunas personas mediáticas, que sin duda influyen sobre la opinión pública, solicitaron que se vuelva a tratar el tema Ley de Trombofilia. Es así que algunos legisladores elaboraron un nuevo Proyecto de Ley, encabezado por la diputada María Fernanda Raverta, que insiste en que se vote una ley, desatendiendo las opiniones de cuatro Sociedades Científicas (CAHT, SAH, SAMeR y SOGIBA), repitiendo los errores en los que incurrió la primera ley y obligando a la realización de estudios



ARTÍCULO
ESPECIAL

y, por lo tanto, tratamientos, en contradicción con la evidencia científica nacional e internacional. En este nuevo documento se realiza una evaluación de los puntos cuestionables de este nuevo Proyecto de Ley. El mismo fue entregado al Sr. Ministro de Salud de la Nación Prof. Dr. Jorge Lemus.

Nuevo proyecto Ley de Trombofilia 2017.

Proyecto diputada María Fernanda Raverta:

“Protección integral psicofísica de las personas portadoras de trombofilia en todas sus formas”.

Votado por Comisión Asesora de Salud de Diputados 21/6/2017. La misma pasó a presupuesto para su evaluación y eventual aprobación.

“OPINIÓN DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS Y BIOQUÍMICOS ESPECIALISTAS EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS (Nº II 21/6/2017)”

Declaramos en primer lugar que ninguno de los abajo firmantes tenemos conflicto de intereses tanto sea con el Ministerio de Salud de la Nación, como con el Poder Legislativo; no somos asesores de ningún partido político, no hemos recibido honorarios por trabajar en este tema y lo único que nos moviliza es que al paciente le llegue la información adecuada sobre su diagnóstico y tratamiento, si lo hubiere, en relación con su complicación gestacional.

El tema trombofilia sigue ocupando los medios de comunicación. Luego del veto nos reunimos para su fundamentación a pedido de los presidentes de comisiones de salud de Diputados y Senadores y con sus respectivos asesores y colaboradores. A pesar de esta reunión pública llevada a cabo en el MSAL Nación el 21/2/2017, el 21/6/17 se aprobó en Diputados un nuevo proyecto que repite errores previos con referencia a los estudios de trombofilia. La información difundida sigue siendo inexacta.

Si bien observamos que el concepto de que la trombofilia no es una enfermedad ha sido incorporado, quedó el mensaje de que hay que estudiarla siempre para prevenir que algún evento clínico suceda. El concepto de detección precoz nos hace asumir ese propósito.

La trombofilia es un incremento de la tendencia trombotica, venosa principalmente, asociada a la presencia de determinados trastornos de coagulación que se detectan por estudios de laboratorio. No son estudios de rutina. Puede ser adquirida y/o hereditaria. Los estudios a efectuar en caso de estar indicados, y que coincidimos que tienen que estar incluidos en el PMO, son:

- a) Trombofilia hereditaria: antitrombina, proteína S y C, mutación gen protrombina 20210A y RPCA/ Factor V Leiden⁽¹⁻⁵⁾,
- b) Trombofilia adquirida: anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM y los anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I IgG e IgM⁽¹⁻⁵⁾.

Desde noviembre de 2014 a la fecha la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), el Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT) y médicos hematólogos hemos expresado nuestra preocupación al respecto y aclarado puntos de importancia médica⁽⁶⁾.

Hay conocimiento a la fecha de que la asociación de causalidad entre la trombofilia hereditaria y las complicaciones gestacionales no ha sido demostrada y su estudio no está recomendado^(1-5,7,8). Los estudios sobre el uso de heparina en aborto recurrente y trombofilia hereditaria están en curso⁽⁹⁾.

Con relación a nuestra especialidad seguimos difundiendo todo aquello que pueda ayudar a la mujer en edad reproductiva y durante su embarazo. Revisamos los diferentes artículos y la fundamentación expuesta en este nuevo proyecto de ley aprobado en Diputados.

Detallamos aquellos puntos cuestionables y las propuestas:

Sobre el estudio de trombofilia antes de tener una complicación

La ausencia de un marcador trombofílico no previene un potencial aborto, complicación obstétrica o fallo en implantación y la presencia de un marcador trombofílico no garantiza un futuro aborto, complicación obstétrica o fallo en implantación. Ninguna sociedad científica nacional o internacional de Ginecología y

Obstetricia, Medicina Reproductiva o Hematología recomienda la búsqueda rutinaria de trombofilia. El artículo 2 de la Ley no aclara qué quieren decir con “detección precoz”. Dado los antecedentes de haberlos solicitado en edad fértil y prepértil (ley vetada), se solicita que se aclare este punto.

Sobre estudios de trombofilia

El artículo 6 hace referencia a todo tipo de trombofilia. Solicitamos que se aclare este punto. No vamos a reiterar la información ya entregada en documento previo (18/3/2016. N° I)^(10,11). A modo de ejemplo de errores repetidos, la ley vuelve a solicitar estudios como el gen del PAI y el de la metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) que tienen variantes (polimorfismos) que están presentes en el 25% de la población en el caso del gen PAI 4G/4G y en el 50% en el caso del gen PAI 4G/5G, a su vez, el 40% de la población es heterocigota para la forma termolábil de la MTHFR y el 10-15% es homocigota. Cabe mencionar que no sólo no existe asociación demostrada entre estos polimorfismos y la pérdida de embarazos, sino que hasta la Sociedad de Genética desaconseja su realización, al igual que sociedades internacionales y nacionales^(7,12-14). Más aun, en el presente proyecto se incluyen otros polimorfismos como los del factor XIII, glicoproteínas de membrana plaquetaria y la determinación de lipoproteína (a). Estas variantes relacionadas a ciertos componentes hemostáticos no tienen significación clínica cierta en el desarrollo de la trombosis y mucho menos un rol clínico en las complicaciones obstétricas⁽⁸⁻¹⁵⁾.

Sobre estudios de laboratorio en general y trombofilia en particular

Los términos “futilidad”, “estudios inapropiados” y “sobreutilización” son parte de la extensa literatura que hay sobre este tema y la utilidad del estudio de trombofilia⁽¹⁹⁻²²⁾. Por lo tanto su realización, cuando no están medicamente indicados o directamente cuando el estudio pedido no se encuentra entre las trombofilias que está indicado estudiar, genera un desvío inadecuado de los gastos en salud y vulnera el principio ético de justicia en la distribución de recursos en salud⁽²³⁾.

Sobre cantidad de abortos

Coincidimos en lo que hace referencia al estudio de abortos. Las guías de estudios de abortos recurrentes las hacen las sociedades de medicina reproductiva y/o ginecología. En particular las guías de hematología sugieren su estudio a partir de dos abortos⁽¹⁾. Ante la demanda por iniciar el estudio ante un aborto o antes, existe un concepto inadecuado, porque las trombofilias son sólo el 6-10% del motivo y, si no se conoce el estudio genético del embrión, se puede sobrediagnosticar una trombofilia como causa de aborto cuando no lo sea⁽²⁴⁻²⁶⁾. Sugerimos que se solicite un informe a especialistas en medicina reproductiva y/o ginecología y que se reevalúe el estudio del aborto⁽²⁷⁾. Poner una ley para estudiar la trombofilia a todos de rutina o a partir de un aborto, no sólo no soluciona este tema, sino que puede retrasar tratamientos de fertilidad bajo la esperanza de que la trombofilia sea el motivo de la misma. Recordemos que el otro factor muy importante es la edad materna, ya que a mayor edad la fertilidad disminuye y los abortos de causa genética aumentan^(24,25).

Sobre la cobertura de la medicación

En relación con el diagnóstico y tratamiento coincidimos que aquellas mujeres que cumplan los criterios puedan acceder a través del PMO al diagnóstico y tratamiento. Solicitamos al MSAL Nación que implemente algún sistema de evaluación y diagnóstico de esta problemática que se presenta con algunas coberturas médicas, pero por un problema administrativo no se va a votar una ley. Varios hospitales públicos efectúan estos estudios y existe una red hospitalaria de laboratorio.

Sobre el sobre-diagnóstico

Si se consideran todas las pruebas citadas en artículo 6, seguramente vamos a estar frente a un sobrediagnóstico de trombofilia, se han incorporado pruebas presentes en más del 50% de la población y que no están indicadas no sólo como parte del estudio de las complicaciones gestacionales sino que no forman parte de los estudios indicados para evaluar la trombofilia^(28,30). Con la incorporación de nuevos marcadores, como se sugiere en el artículo 6, la posibilidad de un resultado positivo se incrementa a más del 80% de la población femenina que se pretende evaluar. Claramente es sobrediagnóstico de una alteración (trombofilia) inexistente.

Existe a nivel mundial una solicitud inadecuada de estudios de trombofilia y seguido de ello tratamiento inadecuado⁽³⁰⁾. Contamos con un trabajo recientemente publicado en la revista HEMATOLOGIA por Guillermo y col.⁽³¹⁾ sobre una encuesta en Latinoamérica que explicita claramente la solicitud inadecuada de estudios de trombofilia, resultados que no podemos ignorar y sobre los cuales se deben tomar medidas educativas en forma global.

Sancionar una ley que incluya estudios hereditarios como indica el artículo 6, que están presentes en gente sana que nunca van a tener una complicación para medicarla sin ser necesario, es enfermar a una sociedad, es dañarla, es hacer mal la medicina.

Seguimos preguntando: ¿por qué se consideró necesario hacer una Ley de Trombofilia y se ingresa al estudio de la mujer que aborta a través de estos estudios que no son la primera causa de aborto?

Grupo de Trabajo de Hemostasia y Trombosis en la Mujer del Grupo CAHT

Coordinadora: **Dra. Beatriz Grand** MN 62300

Dra. Diana Penschsky, MN: 59073

Dr. Ricardo Forastiero, MN: 3420 b

Dra. Soledad Molnar, MN:26681

Dr. Carlos Fondevila, MN:64075

Dra. Carina Gumpel, MN: 102958

Dra. Ludmila Elhelou, MN: 136215

Dra. María del Carmen Gallo, MN: 53701

Presidente del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis:

Dra. Andrea Rossi, MN: 77623

PROYECTO DE NUEVA LEY: VER A PARTIR DE LA PÁGINA 162

Bibliografía

1. www.sah.org. Publicaciones. Guías: Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2015.
2. www.fasgo.org.ar./ Novedades/consenso: Trombofilia en edad reproductiva F.A.S.G.O. Octubre 2015.
3. Taller Latinoamericano de Consensos de Medicina Reproductiva. ALMER. Enfoque terapéutico de la pareja con aborto recurrente de causa no genética: aborto de causa hematológica. 2015.
4. www.grupocaht.com. Nota 1: Elegir con prudencia y evidencia: trombofilia hereditaria.
5. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Chest 2012; 141 (2 Suppl):e691S-e736S.
6. Correo de lectores. En referencia a la nota publicada por Infobae el 05/11/2014. Trombofilia el diagnóstico a tiempo puede salvar embarazos. Hematología 2014, Vol. 10 N 3 281.
7. Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Obstet Gynecol. 2013.
8. www.thinkingwisely.com. Society of Maternal and Fetal Medicine. February 2016.
9. de JongP, Quenby S, Bloemenkamp K et al. ALIFE2 study: Low Molecular weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia- study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 16:208.
10. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Ley de trombofilia. HEMATOLOGIA 2016; 20:53-69.
11. Grand B. El Fenómeno Trombofilia: respuesta del Ministerio de Salud y algunas reflexiones. HEMATOLOGIA 2016; 20:203-207.

12. ACMG Practice Guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013; 15(2):153-6.
13. Said J. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women. *J Thromb Haemost*; 2012;10(5):881-6.
14. Branch W. The truth about inherited thrombophilia and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 115:2-4.
15. Ranellou K, Paraskeva A, Kyriazopoulos P, Batistatou A, Evangelou A, El-Aly M et al. Polymorphisms in prothrombotic genes in young stroke patients in Greece: a case-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26:430-5.
16. Scott EM, Ariëns RA, Grant PJ. Genetic and environmental determinants of fibrin structure and function: relevance to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24:1558-66.
17. Fanshawe AE, Ibrahim M. The current status of lipoprotein (a) in pregnancy: a literature review. *J Cardiol.* 2013; 61:99-106.
18. Sykes TCF, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphisms, and vascular disease. *Mol Pathol.* 2000; 53: 300–306.
19. Favaloro E. The futility of thrombophilia tests. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(4):499-503.
20. Sarkar M, Botz Chad and Laposata M. An assessment of overutilization and underutilization of laboratory tests by expert physicians in the evaluation of patients for bleeding and thrombotic disorders in clinical context and in real time. <https://www.researchgate.net/publication/312653530>.
21. Lippi G, Favaloro E. Exploring the iceberg of inappropriateness in hemostasis testing. *Diagnosis.* 2017 DOI 10.1515/dx-2017-0002.
22. Shen Yu-Min, Tsai J, Taiwo E, Gavva Ch, Yates S, Patel V et al. Analysis of thrombophilia test ordering practices at an academic centre: a proposal for appropriate testing to reduce harm and cost. *PLoS ONE.* 2016. 11(5): e015326.doi:10.1371/journal.pone.0155326.
23. Grand B, Rossi A. Ética, ley y salud: el día después del veto. *HEMATOLOGIA* 2017;21:36-43.
24. Ogasawara MS, Ozaki Y, Suzumori N. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocation. *Fertil Steril.* 2004;81:367-373.
25. Ogasawara MS, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynecol Res.* 2014; 40:1174-1179.
26. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriages: a case control study. *Hum Reprod.* 2002; 17:446-451.
27. Brezina P and Kutteh W. Classic and Cutting-Edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2014; 41:1-18.
28. Ormsher L, Simcox L, Tower C, Greer I. “To test or not to test” *Obstetric Medicine.* 2017. DOI: 10.1177/1753495X17695696.
29. Franchini M, Martinelli I, Manucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Throm Haemost.* 2016:115:25-30
30. Kutuk MS, Terzioglu A, Ozgun MT , Uludag S, Dolanbay M, Tas M. A critical analysis of low molecular weight heparin use during pregnancy in a tertiary referral centre. *J Obstet and Gynecol.* 2014; 34:131-134.
31. Guillermo C, Blanco A, Echenagucia M y col. Estudios de trombofilia en Latinoamérica. *HEMATOLOGIA.* 2017; 21:22-30.



H. Cámara de Diputados de la Nación

PROYECTO DE LEY

El Senado y la Cámara de Diputados de la Nación Argentina, sancionan con fuerza de Ley

ARTÍCULO 1º: Declaración de Interés Nacional. Se declara de Interés Nacional la protección integral psicofísica de las personas con Trombofilia. La trombofilia es un factor de riesgo que puede ser hereditario o adquirido, es un desorden de la coagulación.

ARTÍCULO 2º: Objeto. La presente ley tiene por objeto garantizar la detección precoz de la trombofilia, control, seguimiento y tratamiento en mujeres.

ARTÍCULO 3º: Creación del Programa. Créase en el ámbito del Ministerio de Salud de la Nación, el "Programa de Formación, Investigación y Promoción de la Trombofilia", el cual tendrá como objetivos promover la investigación sobre el tema en las diferentes Universidades públicas del país; fomentar la capacitación a los equipos de salud en trombofilia; realizar campañas de difusión sobre la prevención y detección precoz del trastorno y garantizar el acceso al diagnóstico oportuno en todas las jurisdicciones del país.

ARTÍCULO 4º: Autoridad de aplicación. La autoridad de aplicación de la presente ley será el Ministerio de Salud de la Nación.

ARTÍCULO 5º: Presupuesto. A los fines de garantizar el cumplimiento de los objetivos de la presente ley el Ministerio de Salud de la Nación deberá proveer anualmente la correspondiente asignación presupuestaria.

ARTÍCULO 6º: La Autoridad de aplicación deberá garantizar el acceso a todos los estudios y análisis hematológicos necesarios para la detección de los distintos tipos de trombofilia de alto y bajo riesgo, tanto congénitos como adquiridos, incluyendo aquellas alteraciones que han mostrado alguna relación con patología trombótica como la MTHFR mutación C677T, el Polimorfismo 4G/5G del promotor del gen del PAI-I, el aumento de los factores VII, VIII, IX, XI, polimorfismos de factor XIII, polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y la lipoproteína (a).



H. Cámara de Diputados de la Nación

ARTÍCULO 7º: Los estudios y análisis hematológicos mencionados en el artículo anterior, así como todos los procedimientos de evaluación y diagnóstico necesarios, medicamentos, tratamientos, terapias de apoyo y contención psicológica, serán incluidas en el Programa Médico Obligatorio (P.M.O.), en el nomenclador nacional de prestaciones médicas y en el nomenclador farmacológico. La cobertura la debe brindar los Prestadores del Servicio de Salud de los ámbitos público, de la Seguridad Social (obras sociales) y privado (medicina prepaga).

ARTÍCULO 8º: Consentimiento Informado. El profesional interviniente deberá suministrar información clara, precisa y adecuada con respecto al tratamiento, estado de salud, riesgos, beneficios y objetivos. Se aplica la Ley N° 26.529 de Derechos del Paciente en su relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud.

ARTÍCULO 9º: Se invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherir a la presente ley y a sancionar, para el ámbito de sus exclusivas competencias, las normas correspondientes.

ARTICULO 10º: La presente ley será reglamentada dentro de los 90 días de su publicación.

ARTICULO 11º: Comuníquese al Poder Ejecutivo Nacional.

*H. Cámara de Diputados de la Nación***FUNDAMENTOS**

Sr. Presidente:

Según la Sociedad Argentina de Hematología, la trombofilia es un desorden del mecanismo hemostático, donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico.

La enfermedad trombótica es multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores, genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual. Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc.

Asimismo, en el caso de mujeres embarazadas, sugiere retrasar el diagnóstico hasta que se produzcan 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionado, sin causas genéticas.

Actualmente el acceso al diagnóstico y tratamiento de las trombofilias, se encuentra restringido en los protocolos de las sociedades científicas argentinas. Los mismos sólo contemplan la posibilidad de iniciar los estudios para su detección, una vez que una mujer ha perdido tres o cuatro embarazos, o cuando ocurre la muerte intrauterina.

Frente a esta situación, se obliga a las mujeres a atravesar reiteradas situaciones de pérdidas de embarazos con los efectos traumáticos, tanto físicos como psicológicos que esto produce, así como los desórdenes de la vida familiar y su entorno social. Otro aspecto de este padecimiento, resulta del hecho que las obras sociales y prepagas obstaculizan el acceso a los estudios de diagnóstico y tratamientos necesarios, basados en dichos protocolos restringidos, lo cual atenta contra la atención de la salud integral de las familias.



H. Cámara de Diputados de la Nación

Por dicha razón, consideramos necesario elaborar este proyecto, para garantizar un marco legal capaz de proporcionar una atención integral de la salud para las mujeres que padecen este trastorno, evitando que tengan que atravesar un derrotero de situaciones traumáticas en las cuales exponen su salud física y mental.

Cabe destacar que no pretendemos generar un sobrediagnóstico de manera innecesaria a la población, sino de mejorar el diagnóstico precoz a través de la investigación para el conocimiento de las trombofilias, de la capacitación a los equipos de salud en todo el territorio nacional para aumentar la sospecha de esta alteración, y garantizar el acceso en todas las jurisdicciones a los estudios y análisis hematológicos para las mujeres que así lo requieran.

Es importante mencionar que el Poder Legislativo Nacional ya tuvo un pronunciamiento a favor de legislar sobre este tema garantizando el derecho a la salud, el cual es uno de los derechos más protegidos por los Tratados y Convenios Internacionales en materia de Derechos Humanos que en nuestro país tienen rango constitucional, a través de la sanción de la Ley 27.335 en 2016. Sin embargo esta ley fue vetada por el Poder Ejecutivo Nacional sin generar una política pública que resuelva el problema que es objeto de este proyecto.

Por todo lo expuesto, solicito a los y las diputadas nacionales que acompañen nuevamente con su voto el presente proyecto de ley.