

# Solicitud inapropiada de estudios y sobrediagnóstico de trombofilia: exigen estudiar más polimorfismos. El nuevo proyecto de ley

**Inappropriateness in laboratory tests and overdiagnosis of thrombophilia: more polymorphisms in the new law project**

**Grand B<sup>1</sup>, Rossi A<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Médica hematóloga. Departamento Materno Infantil. División Obstetricia. Hospital Juan A Fernández. CABA. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Hemostasia y Trombosis en la Mujer del Grupo CAHT.

<sup>2</sup>Médica hematóloga. Jefa del Servicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación Favaloro. CABA. Presidente del Grupo CAHT

bgrand@arnet.com.ar / arossi@ffavaloro.org



**CORREO DE  
LECTORES**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 2: 237-240  
Mayo - Agosto 2017

La historia de los estudios de trombofilia es muy interesante y contamos en la actualidad con extensas revisiones. Si bien la solicitud de la misma puede ser de utilidad en casos seleccionados, efectuarla en forma indiscriminada conlleva un daño mayor que el potencial beneficio que algunos quieren atribuirle. Existe una evidencia clara de que hay falta de adherencia a las guías de recomendaciones sobre qué pacientes son los indicados para ser estudiados<sup>(1)</sup>. Esta actitud prolonga innecesariamente tratamientos anticoagulantes en algunos pacientes a los cuales se les detecta una trombofilia, a pesar de que la misma

puede no ser un marcador de riesgo de recurrencia trombótica<sup>(2)</sup>. A su vez, puede conducir a una sobremedicación en otras situaciones, como son las complicaciones obstétricas, cuando se detectan polimorfismos prevalentes en la población sin valor clínico/obstétrico<sup>(3)</sup>. Hace ya varios años Branch W<sup>(4)</sup>, en su trabajo “La verdad sobre la trombofilia hereditaria en el embarazo”, dice: “No hay nada que me provoque más fastidio que tener que quitarle la heparina a una mujer, que se la indicó otro especialista por tener una MTHFR heterocigota que posee el 30% de la población en EEUU”.

Agradecemos a la Dra. Guillermo y col.<sup>(5)</sup> la publicación sobre el estudio de trombofilia en Latinoamérica. Realmente es un esfuerzo llevar a cabo estas encuestas y luego su posterior evaluación. Si bien el número de encuestados es bajo y hay diferencia en el número de participantes según cada país, es un trabajo que confirma hallazgos similares en otros centros del mundo. Pero lo más importante a resaltar, es que refleja la realidad actual en nuestro medio. Es un aporte importante para que se reflexione y actúe en busca de una solución. Su trabajo concluye diciendo que, de acuerdo con los resultados, habría una sobreindicación de estudios de trombofilia, como así de estudios no recomendados, requiriéndose acciones correctivas y de educación<sup>(5)</sup>. La pregunta que uno se hace frente a estos datos, es cómo se corrige esta situación y si es posible adoptar más medidas que las que ya existen y a quiénes deben dirigirse estas medidas. En esta encuesta en particular se hace referencia a la enfermedad tromboembólica venosa. Si se evalúa la información de los resultados referentes a la solicitud de trombofilia en mujeres con abortos recurrentes y/u otras complicaciones gestacionales, la solicitud inadecuada de trombofilia y falta de adherencia a las recomendaciones mundiales de las Sociedades de Obstetricia, Medicina Reproductiva y Materno Fetal es aún mayor<sup>(6,7)</sup>. La recomendación actual es de no estudiar las trombofilias hereditarias<sup>(8)</sup>. Unos meses antes de esta encuesta el Grupo CAHT difundió por correo electrónico y quedó colocada en la página web la “Nota N°1: Elegir con prudencia y evidencia: Trombofilia hereditaria”, la cual refuerza que no está indicado el pedido de MTHFR (variante termolábil) y polimorfismos del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) como parte del tamizaje de las trombofilias cuando existe indicación de su estudio por otros motivos<sup>(9)</sup>. En la Ley de Trombofilia vetada el año pasado<sup>(10)</sup>, entre los argumentos expuestos por nuestra Sociedad se aclaraba puntualmente que dichos polimorfismos no están incluidos en el estudio de trombofilia.

Sin embargo, en nuestro país el 21/6/17 la Comisión de Salud de la Honorable Cámara de Diputados votó por mayoría, pero no en forma absoluta, un nuevo proyecto de Ley de Trombofilia presentado por la Diputada María Fernanda Raverta. El artículo 6 no sólo pide el acceso a los estudios de trombofilia hereditaria y adquirida, sino que explícita y reitera la solicitud de estudios que no entran en el panel de

trombofilia, agregando aún más polimorfismos:

**ARTÍCULO 6°: 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). (Ver Artículo Nueva Ley de Trombofilia en esta misma revista)<sup>(11)</sup>.**

Frente a todo lo expuesto tanto a nivel nacional, con referencia a la ley previa, e internacional sobre los estudios de trombofilia, deberíamos interpretar al artículo 6 como un dar vuelta la cara a una realidad y subestimar nuestra práctica médica. No queda claro cuál es el fundamento de la solicitud de estos polimorfismos por quienes los piden. Sería interesante hacer una encuesta que responda esta inquietud. Los mismos nunca formaron parte de las pruebas de tamizaje de la trombofilia; inicialmente las mismas se describieron en estudios retrospectivos<sup>(12,13)</sup> pero no mostraron un riesgo trombótico elevado ni relación con complicaciones gestacionales en estudios posteriores. En el caso de la MTHFR, la Sociedad Internacional de Genética puntualmente no la recomienda<sup>(14)</sup>. En revisiones recientes por parte de genetistas que son encabezadas como Políticas de testeo genético (N° 20, N° 47, N° 64) claramente no recomiendan el estudio<sup>(15-17)</sup>.

El otro punto, más conflictivo aun, es qué se hace después con el resultado. En el caso de la enfermedad tromboembólica venosa, como mencionamos al inicio, podría prolongarse en forma inadecuada la anticoagulación. En el caso de las complicaciones obstétricas parecería que el incluir estos polimorfismos se usaría como un justificativo para el tratamiento de las mismas y así tendríamos tratada al 80% de la población. Kutuk y col.<sup>(3)</sup> publicaron recientemente un análisis crítico sobre el uso de heparina de bajo peso molecular en un centro terciario donde hace referencia al tratamiento de las mujeres

con trombofilia hereditaria incluyendo portadoras de la MTHFR tanto hetero como homocigota<sup>(3)</sup>.

De lo aprendido hasta la fecha los resultados demuestran que, a pesar de una amplia difusión del tema entre los profesionales de la salud, la cual se efectúa no sólo a través de las publicaciones científicas sino de educación en congresos y reuniones de las sociedades y sus guías de recomendaciones, persiste una prescripción inadecuada de estudios de trombofilia.

En la era de la autonomía del paciente e incluso del individuo sano, el enfoque en la educación, a nuestro entender, cada vez más apunta a la difusión adecuada del tema a la población directamente. En particular en nuestro medio se publicaron este año varias notas dirigidas a los pacientes que se difunden a través de la página *web* del CAHT como: “Doctor ¿Qué es la trombofilia?”<sup>(18)</sup> y “La trombofilia de nuevo en los medios”<sup>(19)</sup>.

En este trabajo de la doctora Guillermo y col.<sup>(5)</sup> sería interesante saber en que medida los autores han decidido o van a implementar medidas correctoras a partir de sus hallazgos. Por último, en la formación médica es importante poner firmeza en incorporar el concepto de “no dañar” solicitando prácticas que no sólo no están comprobadas que sean útiles, sino que además pueden provocar un daño<sup>(1,4,20)</sup>.

En el último Congreso Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) en Berlín, se presentaron el póster correspondiente a la encuesta sobre el pedido de estudios de trombofilia en Latinoamérica<sup>(22)</sup>, que justamente quedó expuesto al lado del trabajo del Grupo CAHT sobre el concepto de no dañar (*primum non nocere*) y los aspectos éticos de la ley de trombofilia en nuestro país<sup>(23)</sup>. Probablemente fue una coincidencia, dejamos a cargo del lector esta última observación, para que, a partir de la misma, haga su propia reflexión.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. 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.
2. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2008; 6(9):1474-1477.
3. 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.
4. Branch W. The truth about inherited thrombophilias and pregnancy. Obstet Gynecol. 2010; 115:2-4.
5. Guillermo C, Blanco A, Echenagucia M, García DN, Steffano B, Merola V y col. Estudio de trombofilia en Latinoamérica. HEMATOLOGIA. 2017; 21:22-30.
6. Davenport W, Kutteh WH. Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: A review of screening patterns and recommendations. Obstet Gynecol Clin NA. 2014; 41:133-144.
7. Boogaard E, Hermens R, Franssen. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. Hum Reprod. 2013; 28:2898-2904.
8. www.thinkingwisely.com. Society of Maternal and Fetal Medicine. February 2016.
9. www.grupocaht.com. Nota 1: Elegir con prudencia y evidencia: trombofilia hereditaria.
10. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Ley de Trombofilia. HEMATOLOGIA. 2016; 20:53-69.
11. Nuevo proyecto de Ley de Trombofilia. HEMATOLOGÍA. 2017; 21:157-165.
12. Kupfermanc M, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Eng J Med. 1999; 340:1-11.
13. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet. 1996; 348:913-16.
14. ACMG Practice Guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med. 2013; 15(2):153-6.

15. Genetic and Molecular Diagnostic Testing, Genetic Testing, Policy No. 20.
16. Genetic Testing for Inherited Thrombophilia, Medical Policy Manual, Genetic Testing, Policy No. 47.
17. Genetic Testing for Methionine Metabolism Enzymes, including *MTHFR*, for Indications Other than Thrombophilia, Genetic Testing, Policy No. 65.
18. [http://www.grupocaht.com/pdf/informacion\\_para\\_la\\_mujer-trombo.pdf](http://www.grupocaht.com/pdf/informacion_para_la_mujer-trombo.pdf)
19. [http://www.grupocaht.com/pdf/trombofilia%20nuevo%20en%20los%20medios\\_caht\\_sah\\_samer\\_sogiba.pdf](http://www.grupocaht.com/pdf/trombofilia%20nuevo%20en%20los%20medios_caht_sah_samer_sogiba.pdf)
20. Favaloro E. The futility of thrombophilia tests. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(4):499-503.
21. Sarkar M, Botz Ch, 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 real time. *Diagnosis.* 2017 DOI 10.1515/dx-2016-0042.
22. Guillermo C, Blanco A, Echenagucia M, García DN, Steffano B, Mérola V, Grille S et al. Screening of Thrombophilia in Latin America. *Res Pract Throm Haemost.* 2017; 1S1:1140.PB 1544.
23. Grand B. Rossi A. First Do Not Harm: Questioning Ethics Aspects of Thrombophilia Law. *Res Pract Throm Haemost.* 2017; 1S1:1140.PB 1545.