

Estudio de trombofilia en Latinoamérica

Screening of thrombophilia in Latin America

Guillermo C¹, Blanco AN², Echenagucia M², García DN²,
Steffano B², Mérola V¹, Grille S¹, Turcatti P¹,
Stevenazzi M¹, Díaz L¹, Martínez M¹.

¹Unidad de Hemostasis y Trombosis, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.

²Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT)
Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

ceciliaguillermo63@gmail.com

Fecha de recepción: 26/03/2017
Fecha de aprobación: 17/04/2017



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 22-30
Enero - Abril 2017

Palabras clave: trombofilia,
etiología de la trombosis,
estudios diagnósticos.

Keywords: thrombophilia,
thrombosis etiology,
diagnostic procedures.

Resumen

A fin de conocer qué algoritmos de estudio de trombofilia se aplican frente a un primer evento tromboembólico venoso, se elaboró una encuesta de la cual participaron socios de sociedades científicas (Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis, Grupo Argentino de Hemostasis y Trombosis, Sociedad Uruguaya de Hematología, Sociedad Uruguaya de Medicina Interna, Unidad de Hemostasis y Trombosis del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay), entre marzo y abril de 2016. Se preguntó sobre la conducta en cuatro situaciones diferentes: evento no provocado en individuos <50 años (A) o >50 años (B); evento provocado en <50 años (C) o >50 años (D). Se obtuvieron 169 respuestas, procedentes de Uruguay (43,2%), Argentina (17,4%), Brasil

(8,3%), Perú (6,8%), Venezuela (6,8%) y otros países (17,5%). Grupo A: 74-81% solicitan pruebas de trombofilias hereditarias (TH) y 80% anticuerpos antifosfolípidos (AAF); un porcentaje elevado solicita la variante termolábil de MTHFR (29%) y polimorfismos del PAI (15%). Grupo B: 78% solicita chequeo de cáncer y 64% AAF; un alto número solicita homocisteinemia (44%) y TH (28-36%). Grupo C: 45% solicita AAF, 41% no pide ninguna prueba, 27-36% solicita TH. Grupo D: 68% solicita chequeo de cáncer. Los resultados de la encuesta muestran la necesidad de acciones educativas, a fin de corregir la solicitud de estudios innecesarios, adaptando las Guías Internacionales a la región; ello redundará en considerables beneficios sociales y económicos.

Abstract

In order to know which algorithms are applied to study thrombophilia in patients with first venous thromboembolic event, a survey was sent (March to April 2016) to the members of the Latin American Cooperative Group on Hemostasis and Thrombosis, Argentine Group on Hemostasis and Thrombosis, Uruguayan Society of Hematology, Uruguayan Society of Internal Medicine, Hemostasis and Thrombosis Unit, School of Medicine, Montevideo, Uruguay. We asked about tests requested in four different clinical situations: unprovoked event in adult <50 (A) or >50 years old (B); provoked event in adult <50 (C) or >50 years old (D). A total of 169 physicians were surveyed, from Uruguay (43.2%), Argentina (17.4%), Brazil (8.3%), Peru (6.8%),

Venezuela (6.8%) and other countries (17.5%). Group A: 74-81% request inherited thrombophilia (IT) and 80% antiphospholipid antibodies (APA); a high number of requests for thermolabile variant of MTHFR (29%) and PAI's polymorphisms (15%) were observed. Group B: 78% request cancer screening and 64% APA; a high number of participants request for homocysteinemia (44%) and IT (28-36%). Group C: 45% request APA and 41% do not request any tests, 27-36% requested IT. Group D: 68% request cancer screening. The survey shows the need for educational actions to eliminate incorrect request by adapting the International Guidelines to the region, which will result in considerable social and economic benefits.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) constituye una de las causas más importantes de morbimortalidad en el mundo desarrollado, con una incidencia anual entre 0,75 y 2,69 cada 1000 individuos⁽¹⁾. Conceptualmente, la trombosis es una patología multifactorial, ningún factor por sí mismo es causa de trombosis. Es producto de la sumatoria de factores genéticos (factor V de Leiden, factor II G20210A, déficits de anticoagulantes fisiológicos, etc.) y adquiridos (edad, ETE previa, obesidad, cáncer, anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), etc.) que determinan el riesgo intrínseco de trombosis. A éstos se suman factores desencadenantes o provocadores (cirugía, embarazo, inmovilidad, viajes prolongados, etc.). Es la combinación de todos ellos la que puede llevar finalmente a la trombosis⁽²⁾.

En los últimos años la detección por el laboratorio de factores de riesgo predisponentes, conocido como estudio de la trombofilia, ha sido un tema especialmente controvertido, ya sea desde la oportunidad de su solicitud, hasta la interpretación de sus resultados y su impacto en las decisiones terapéuticas.

Han surgido, en forma explosiva, nuevas evidencias que modifican los criterios previos sobre este tema. Sin embargo, ello no se acompaña de la aplicación en la práctica clínica de los cambios de algoritmos de estudio que se van proponiendo a nivel internacional.

Debido a la ausencia de datos sobre la conducta

con respecto a este tema de distintos profesionales en Latinoamérica, se elaboró una encuesta que fue difundida a través de organizaciones científicas de la región, con el objetivo de conocer qué estudios de trombofilia se solicitan frente a un primer evento de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Como objetivo secundario, se consideró la posibilidad de comparar los resultados obtenidos entre los distintos países participantes.

Materiales y métodos

Se elaboró una encuesta digital que constaba de 6 preguntas múltiple opción, utilizando la herramienta de *software online* de SurveyMonkey®. Además de país de residencia y profesión, se incluían las siguientes 4 preguntas:

- ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente menor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico venoso no provocado?
- ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente mayor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico no provocado?
- ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente menor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico provocado?

- ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente mayor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico provocado?

Se solicitó a los participantes marcar todas las respuestas que correspondían a su práctica habitual.

Las opciones propuestas fueron: proteína S, proteína C, antitrombina, factor V Leiden y factor II G20210A, como parte del estudio de trombofilia hereditaria (TH); variante termolábil de metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR); homocisteinemia; AAF: anticardiolipina (ACA), anti beta2-glicoproteína-1 (antiβ-GP1), inhibidor lúpico; otros: lipoproteína A, inhibidor del activador del plasminógeno tipo I polimorfismo 4G/5G (abreviado como PAI, en adelante), factor VIII, chequeo de cáncer básico (análisis de sangre básicos, radiografía de tórax y chequeo para cáncer de mama, cuello uterino y/o próstata), chequeo de cáncer ampliado (tomografía computada de abdomen y pelvis), ninguna de las anteriores.

La encuesta se podía responder a través de un link que fue enviado a los socios del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT), Grupo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CATH), Sociedad Uruguaya de Hematología (SHU), Sociedad de Medicina Interna del Uruguay (SMIU) y se contó con el apoyo de la Unidad de Hemostasis y Trombosis del Hospital de Clínicas y la Cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina de Montevideo, Uruguay. La encuesta se mantuvo abierta durante un mes (marzo a abril 2016). Los datos fueron analizados utilizando la herramienta de SurveyMonkey®.

Resultados

Se recibieron respuestas de un total de 169 profesionales, de las cuales 125 fueron completas.

En cuanto a la procedencia de los profesionales, 43,2% eran de Uruguay, 17,4% de Argentina, 8,3% de Brasil, 6,8% de Perú, 6,8% de Venezuela y 17,5% de otros países (**Tabla I**).

Tabla I. País de procedencia

Opciones de respuesta	Respuestas	
Uruguay	43%	57
Argentina	17%	23
Brasil	8%	11
Perú	7%	9
Venezuela	7%	9
Chile	5%	7
México	5%	6
Bolivia	2%	2
Costa Rica	2%	2
Colombia	1%	1
Cuba	1%	1
Ecuador	1%	1
Paraguay	1%	1
Panamá	1%	1
República Dominicana	1%	1

Con respecto a la profesión, 62% eran hematólogos, 20% médicos internistas, 5% médicos laboratoristas, 3% bioquímicos, 2% médicos generalistas, 1% médico de familia, 1% cirujano vascular, 6% otros. Respuestas a la primera pregunta: ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente menor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento

tromboembólico venoso idiopático?

Como se puede ver en la **Tabla II**, la mayoría de los encuestados refieren solicitar parámetros de TH (74%-81%) y 80% AAF; sin embargo, se indica también la solicitud de otros estudios como homocisteinemia (63%), chequeo de cáncer (58%), MTHR (29%) y PAI (15%).

Tabla II. Primer episodio, menor de 50 años no provocado

Opciones de respuestas	Respuestas	
Factor V Leiden	81%	137
ACA, anti Beta2 GPI, inhibidor lúpico	80%	136
Proteína S	80%	135
Proteína C	78%	132
Antitrombina	75%	127
Factor II G20210A	74%	125
Homocisteinemia	63%	106
Chequeo de cáncer básico (Análisis de sangre básicos, radiografía de tórax y chequeo para cáncer de mama, cuello uterino y/o próstata)	58%	98
MTHFR (variante termolábil)	29%	49
Factor VIII	28%	47
LIPO A	18%	31
Chequeo de cáncer ampliado (TAC de abdomen y pelvis)	17%	29
PAI (determinación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1)	15%	26
Ninguna de las anteriores	5%	8
Total de encuestados: 169		

PAI: se refiere al polimorfismo 4G/5G

Respuestas a la segunda pregunta: ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente mayor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico idiopático?

El 78% de los encuestados indica que solicita chequeo de cáncer básico, el 64% AAF, el 44% homo-

cisteinemia y el 39% chequeo de cáncer ampliado. Además, entre el 28 y el 36% indican que incluyen la solicitud de TH; nuevamente se observa la indicación de la solicitud de MTHFR (14%) y PAI (11%) (**Tabla III**).

Tabla III. Primer evento no provocado, mayor de 50 años.

Opciones de respuestas	Respuestas	
Chequeo de cáncer básico (Análisis de sangre básicos, radiografía de tórax y chequeo para cáncer de mama, cuello uterino y/o próstata)	78%	124
ACA, anticuerpos anti Beta II GPI, inhibidor lúpico	64%	103
Homocisteinemia	44%	70
Screening de cáncer ampliado (agrega TAC abdomen y pelvis)	39%	63
Factor V Leiden	36%	57
Factor II G20210A	31%	50
Proteína C	28%	45
Proteína S	28%	44
Antitrombina	28%	44
Factor VIII	15%	24
MTHFR (variante termolábil)	14%	23
LIPO A	14%	22
PAI (determinación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I)	11%	18
Ninguna de las anteriores	4%	7
Total de encuestados: 160		

PAI: se refiere al polimorfismo 4G/5G

Respuestas a la tercera pregunta: ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente menor de 50 años, sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico provocado?

Según se muestra en la **Tabla IV**, el 45% de los encuestados responde que solicita AAF, mientras que

el 41% marca la opción “Ninguna de las anteriores”, lo que fue interpretado como que no solicita ninguno de los estudios enumerados. Entre el 27 y el 36% refieren solicitar algún parámetro de TH, el 24% homocisteinemia y el 20% chequeo de cáncer básico.

Tabla IV. Primer evento provocado, menor de 50 años.

Opciones de respuestas	Respuestas	
ACA, anticuerpos anti Beta II GPI, inhibidor lúpico	45%	67
Ninguna de las anteriores	41%	61
Factor V Leiden	36%	53
Factor II G20210A	31%	46
Antitrombina	30%	44
Proteína C	28%	42
Proteína S	27%	40
Homocisteinemia	24%	36
Chequeo de cáncer básico (Análisis de sangre básicos, radiografía de tórax y chequeo para cáncer de mama, cuello uterino y/o próstata)	20%	29
MTHFR (variante termolábil)	13%	19
Factor VIII	13%	19
PAI (determinación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I)	9%	13
LIPO A	8%	12
Chequeo de cáncer ampliado (agrega TAC abdomen y pelvis)	7%	11
Total de encuestados: 148		

PAI: se refiere al polimorfismo 4G/5G

Respuesta a la cuarta pregunta: ¿Qué estudios solicita Ud. a un paciente mayor de 50 años sin historia personal ni familiar a destacar, con primer evento tromboembólico provocado?

El 45% de los encuestados indicó como opción che-

queo de cáncer básico, mientras que el 41% dice no solicitar ninguno de los exámenes propuestos. El 29% refiere solicitar AAF, el 23% chequeo de cáncer ampliado, el 18% homocisteinemia y entre el 11 y el 15% TH, según se puede observar en **Tabla V**.

Tabla V. Primer evento provocado, mayor de 50 años.

Opciones de respuestas	Respuestas	
Chequeo de cáncer básico (Análisis de sangre básicos, radiografía de tórax y chequeo para cáncer de mama, cuello uterino y/o próstata)	45%	64
Ninguna de las anteriores	41%	58
ACA, anticuerpos anti Beta II GPI, inhibidor lúpico	29%	41
Chequeo de cáncer ampliado (Agrega TAC de abdomen y pelvis)	23%	33
Homocisteinemia	18%	25
Factor V Leiden	15%	21
Factor II G20210A	13%	18
Antitrombina	12%	17
Proteína S	11%	16
Proteína C	11%	16
Factor VIII	11%	15
MTHFR (variante termolábil)	8%	11
LIPO A	8%	11
PAI (determinación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I)	6%	9
Total de encuestados: 142		

PAI: se refiere al polimorfismo 4G/5G

Con respecto a la comparación entre los diferentes países, se tomaron los resultados de aquéllos con mayor número de respuestas. Se analizaron 91 encuestas, 57 de Uruguay, 23 de Argentina y 11 de Brasil.

La comparación de las respuestas a la primera pregunta (menor de 50 años, evento no provocado) se muestra en la **Figura 1**.

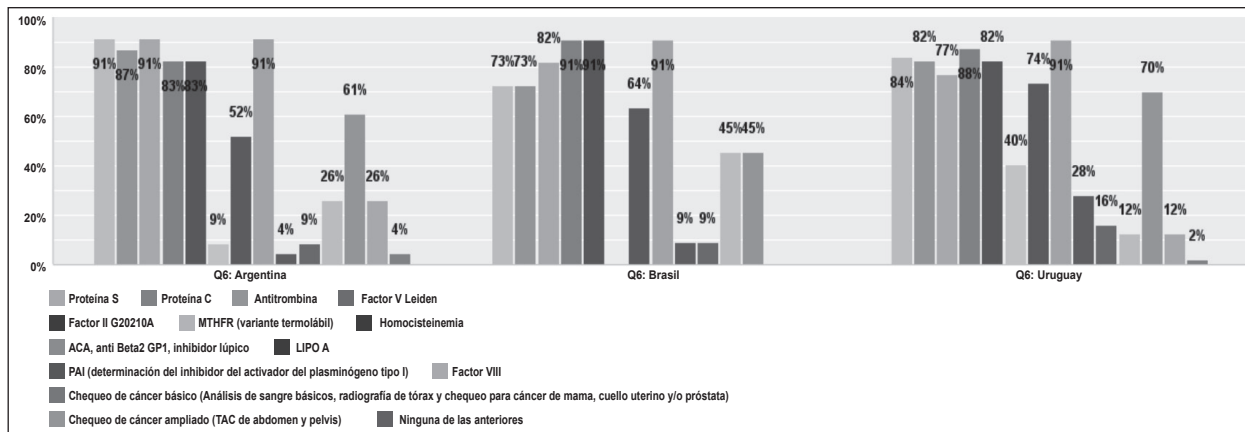


Figura 1. Primer evento no provocado, menor de 50 años

En los tres países, entre 73 y 91% de los encuestados refiere solicitar TH y AAF. El 61% de las respuestas de Argentina y el 70% de las de Uruguay mencionan la solicitud de chequeo de cáncer básico. El 64% de las respuestas de Brasil y 74% de las de Uruguay incluyen homocisteinemia.

evento no provocado) el 74%, 91% y 67% de los participantes de Argentina, Brasil y Uruguay respectivamente, solicitan AAF; mientras que el 74%, 64% y 91%, solicitan chequeo de cáncer básico. Entre el 26 y el 52% de los participantes de los tres países solicitan TH, y entre 39 y 73% homocisteinemia (**Figura 2**).

Con respecto a la pregunta 2 (mayor de 50 años,

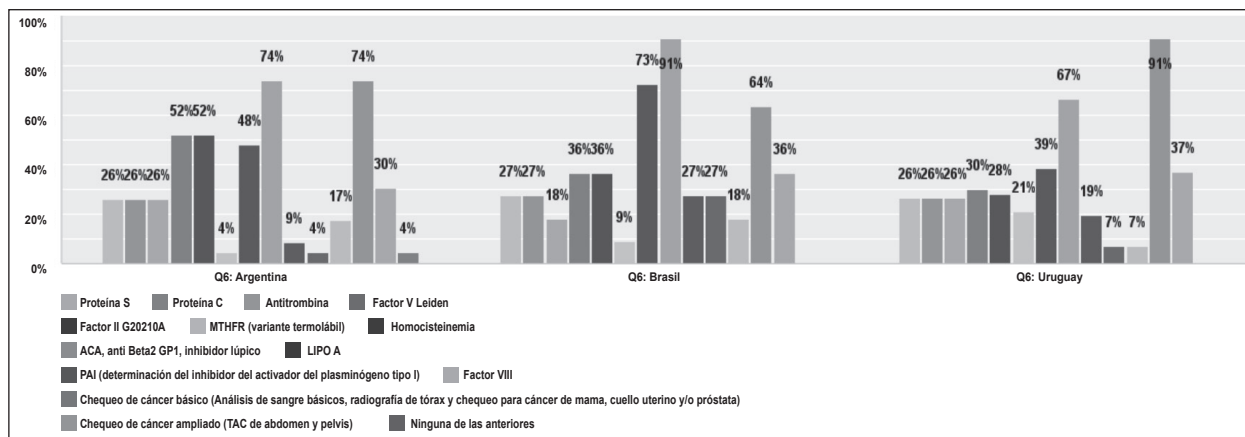


Figura 2. Primer evento no provocado, mayor de 50 años

Si analizamos la tercera pregunta (menor de 50 años, con evento provocado), tal como puede verse en la **Figura 3**, en Argentina hasta 61% de los encuestados refiere solicitar TH, 57% AAF y 30% indica que no solicita estudios. En Brasil, hasta 45% dice solicitar TH, 55% AAF y 36% que no solicita estudios. En tanto en Uruguay, hasta 25% indica que solicita TH, 44% AAF y 49% que no solicita estudios. Con respecto a la homocisteína, 45% de los encuestados en Brasil, 17% en Argentina y 25% en Uruguay, re-

fiere que solicita su determinación. Finalmente, en la cuarta pregunta (mayor de 50 años, evento provocado), 57% de las encuestas provenientes de Argentina indican que no solicitan estudios, 35% solicitan chequeo de cáncer básico y 26% AAF. Las respuestas de Brasil muestran igual porcentaje (45%) para la solicitud de chequeo de cáncer básico o AAF, así como para la no solicitud de estudios. En Uruguay, 49% indica chequeo de cáncer básico, 40% no solicita estudios y 26% solicita AAF (**Figura 4**).

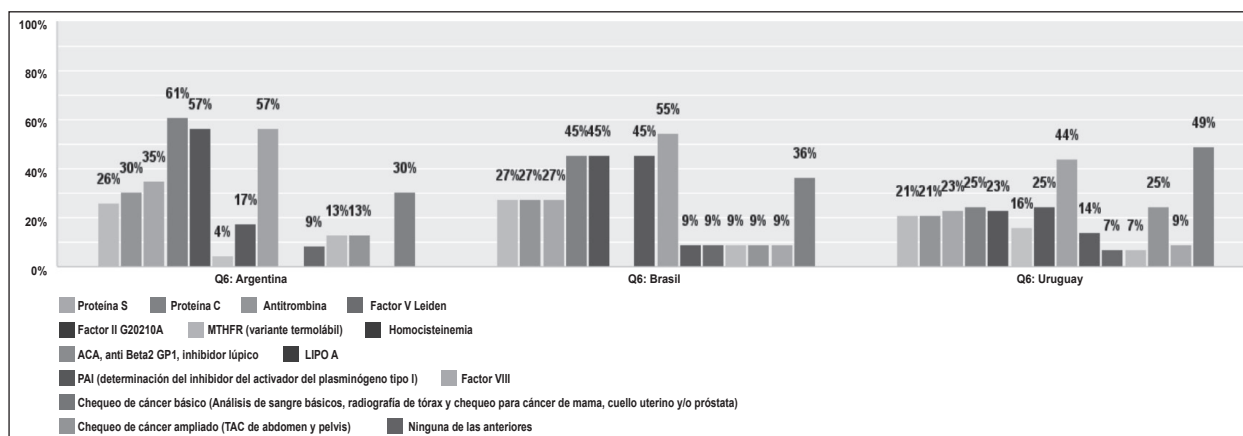


Figura 3. Primer evento provocado, menor de 50 años

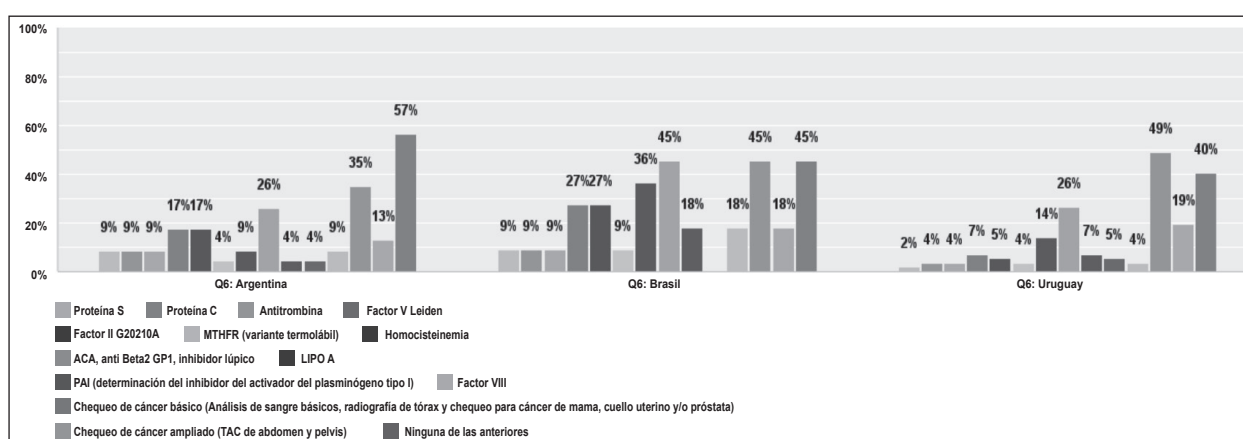


Figura 4. Primer evento provocado, mayor de 50 años

En cuanto a la distribución de la formación profesional de los encuestados, se observa que la mayoría de las respuestas en Brasil (100%) y Argentina (89%) provinieron de médicos hematólogos; en cambio, en Uruguay, sólo el 56% de las respuestas fueron de hematólogos, correspondiendo el resto a médicos internistas (42%) o de familia (2%).

Discusión

A pesar de la elevada tasa de solicitud de TH (hasta 80% en la primera pregunta), al examinar la evidencia sobre esta indicación en los diferentes escenarios planteados en esta encuesta, lo primero que se destaca es que no se recomienda su evaluación indiscriminada en pacientes no seleccionados con un primer evento de ETEV⁽³⁾. En el momento agudo, la decisión terapéutica inicial es la misma, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo hereditarios. La duración de la anticoagulación (indefinida o no) en pacientes no seleccionados, se establece en relación a si el primer evento trombótico

es provocado o no provocado; considerando además el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación, independientemente de la presencia de TH⁽³⁾. Sorprendentemente, analizando los resultados de la encuesta en forma global, podemos observar un altísimo porcentaje de solicitud de TH no sólo en el paciente joven con ETEV no provocado (hasta 80%), donde estaría indicada, sino también en un número elevado de respuestas en los casos de paciente mayor de 50 años con evento no provocado (hasta 36%) e inclusive con evento provocado (hasta 15%). Recientemente han sido publicadas guías⁽⁴⁾ en respuesta a preguntas similares a las analizadas en nuestra encuesta. Se refieren a la necesidad o no de estudiar trombofilia, tanto en el primer ETEV provocado como en el no provocado, con el propósito de contribuir a la decisión sobre la duración de la anticoagulación, basado en predecir con mayor exactitud el riesgo de recurrencia⁽⁴⁾. Como conclusión se menciona que el riesgo de recurrencia luego

de un evento “provocado” es muy bajo y evaluar trombofilia no lo disminuye. Es más, puede llevar a sobreestimar el riesgo de recurrencia del paciente y a prescribir anticoagulación prolongada, sometiendo al paciente a un riesgo de sangrado innecesario. Tanto la Sociedad Americana de Hematología (ASH) como la Sociedad de Medicina Vascular (SVM) recomiendan no estudiar trombofilia luego de un evento “provocado”⁽⁵⁾.

Otro de los problemas que se detecta en la encuesta, cuyos resultados se presentan en este trabajo, es la solicitud de un alto porcentaje de parámetros que no han sido validados como factores de riesgo para ETEV, como la variante termolábil de la MTHFR (entre 8 y 29%), especialmente en Uruguay, los polimorfismos del PAI (6 a 15%) y la homocisteína (18 a 63%) sobre todo en Brasil, entre otros.

El panel de TH recomendado internacionalmente se limita a las trombofilias hereditarias que se asocian con al menos un riesgo dos veces mayor de trombosis venosa, a saber, deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S y las dos mutaciones F5G1691A (factor V Leiden) y factor II G20210A (comúnmente denominada mutación del gen de la protrombina)⁽³⁾.

Tal como fue estudiado por Varga y colaboradores⁽⁶⁾, la variante termolábil de la MTHFR no tiene implicancias clínicas en ausencia de hiperhomocisteinemia; a su vez, el trabajo de den Heijer y colaboradores⁽⁷⁾ mostró que la corrección de la hiperhomocisteinemia con vitaminoterapia no impacta en la prevención de la recurrencia de ETEV, por lo cual no se justifica su solicitud.

Asimismo, no se recomienda la evaluación de los polimorfismos del PAI, ya que no ha sido demostrado que sean un factor independiente para trombosis venosa^(8,9).

Finalmente, también se observa una sobrevaluación (58% en el paciente joven, con evento no provocado) de cáncer oculto; especialmente en Uruguay, en donde aún en el paciente joven con evento provocado, 25% dice solicitar un chequeo básico. La justificación para solicitar la detección de cáncer oculto en pacientes con primer evento no provocado, especialmente en mayores de 50 años, surge de que la ETEV puede ser el primer signo de cáncer; hasta en el 10 % de los pacientes con ETEV idiopática, se diagnostica cáncer en el año siguiente al evento y más del 60% de los cánceres ocultos se diagnostican

muy cercanamente al evento tromboembólico. En cuanto a cómo detectarlo, se promueve un chequeo básico o limitado, luego que el estudio SOME de Carrier y colaboradores⁽¹⁰⁾ no demostró beneficio al ampliar la valoración de los pacientes con tomografía computada de abdomen y pelvis.

Conclusiones

Según los resultados de la encuesta, habría una sobreindicación de la solicitud de chequeo de trombofilia en individuos con un primer evento tromboembólico, como así también de estudios no recomendados. Si bien la situación no es uniforme y difiere según los países, queda claramente demostrado que se requieren acciones correctivas, mayor información y educación sobre este tema tan controversial.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(10):1580-1590.
2. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin. Hematol.* 2007;44(2):62-69.
3. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2010;149(2):209-220.
4. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;41(1):154-164.
5. 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.
6. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Cardiology patient pages. Homocysteine and MTHFR mutations: relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(19):e289-293.

7. den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109(1):139-144.
8. Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA. Consultative hemostasis and thrombosis. Elsevier/Saunders; 2013.
9. Elegir con Prudencia y evidencia. Trombofilia hereditaria. Grupo CAHT.
10. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(8):697-704.