

# Yo opino sobre la medicina basada en la evidencia, el factor V Leiden heterocigota, la heparinemia y otras quejas de bandoneón

About evidence based medicine,  
low risk thrombophilic states, an -Xa levels  
and other claims of daily consults

Korin J

*Consultorios de Estudios Hematológicos, Buenos Aires*

jorge korin jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 12/01/2018  
Fecha aprobación: 9/02/2018



YO OPINO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 nº 1: 40-43  
Enero - Abril 2018

**Palabras claves:** medicina basada en evidencia,  
trombosis venosa profunda,  
pedidos de trombofilia y de niveles de heparinemia.

**Keywords:** evidence based medicine,  
deep vein thrombosis,  
thrombophilia detection; anti Xa levels

Enero de 2018. La ciudad está más tranquila como consecuencia de la temporada de vacaciones, pero eso no parece trasladarse a mi consultorio. Treinta y cinco pacientes anticoagulados temprano en la mañana, luego consultas hasta el mediodía. Dos de ellas quedan repiqueteando en mi cabeza al terminar mi primera etapa de trabajo del día, mientras almuerzo y me permito compartirlas con los lectores de Hematología.

**Caso 1.** El que no puede tomar decisiones a pesar de la evidencia y delega la responsabilidad en el consultor. Paciente del interior del país en consulta por trombosis venosa profunda proximal de miembro inferior izquierdo. El paciente, de 52 años y sin antecedentes personales o familiares de relevancia,

refiere haber consultado a un flebólogo por edema vespertino del miembro hace 8 meses. El facultativo realizó eco-doppler venoso que mostró la vena safena interna dilatada con insuficiencia valvular y una comunicante perforante insuficiente. Realizó una inyección con material esclerosante que derivó en trombosis desde la poplítea a la femoral común más oclusión completa del sistema venoso superficial. Fue derivado a un hematólogo que indicó heparina de bajo PM (HBPM) y dabigatrán 150 mg cada 12 hs a los 7 días de la medicación parenteral. Cumple con perfecta adherencia el tratamiento hasta hoy. Refiere que el miembro quedó mejor que antes de la iatrogenia. Tratando de soslayar los obvios aspectos médicos legales del caso, le pregunto el motivo de la consulta. Su hematólogo solicitó determinación de

FV Leiden que resultó heterocigota y de FII 20210 que fue normal. Quiere una segunda opinión pues se le propuso que elija entre tratamiento crónico con dabigatrán o aspirina 100 mg diarios.

Comentario. El caso ejemplifica al extremo una trombosis venosa profunda con desencadenante (iatrogenia por esclerosante). El tratamiento anticoagulante instituido fue correcto y al cabo de 6 meses no ha habido recanalización del sistema venoso superficial ni profundo, en concordancia con la capacidad tóxica de la sustancia inyectada para el endotelio venoso. No valen en este contexto el sexo masculino, los dímeros DD, el tratamiento hormonal, la permeabilidad venosa o la presencia de trombofilia y, aunque podría considerarse para prolongar la anticoagulación la presencia de un síndrome posttrombótico severo, el paciente no lo tiene. De acuerdo a las guías existentes la anticoagulación podría suspenderse. ¿Cambiaría la indicación el hallazgo de FV Leiden heterocigota? De no ser así, ¿para qué pedirlo e incluirlo en la ecuación de toma de decisión? La aspirina en bajas dosis es un recurso útil aunque de baja efectividad comparada con la anticoagulación, sea a dosis completa o reducida, pero que fue explorada en una situación de más alto riesgo de recurrencia como es la trombosis venosa sin desencadenantes o idiopática, para la cual el facultativo no halla certeza luego de 3-6 meses de anticoagulación convencional sobre continuar o suspender la misma. ¿Cuál es la evidencia de beneficio en la continuación indefinida de dabigatrán (o cualquier otro agente oral) en este contexto? Hay pacientes que por el temor de repetir un episodio trombótico prefieren estar anticoagulados para siempre, aun aceptando los riesgos de hemorragia mayor (que seguramente no tuvieron si adoptaron esa decisión). Le pregunto al paciente cómo se siente con la decisión de suspender toda medicación antitrombótica luego de explicarle que tiene detectado un factor predisponente leve que es válido sólo para un primer episodio de trombosis venosa, pero de menos importancia para la recurrencia, que es lo que tenemos o no que prevenir. Me contesta que no puede tomar la decisión y que va a hacer lo que yo le indique. Como hasta cierto punto sólo me siento capaz de tomar decisiones sobre mi vida personal o la de los familiares que dependen de mí y mucho menos sobre mis pacientes sin su cooperación, le digo que su riesgo de recurrencia no justifica someterlo a

un riesgo de hemorragia por anticoagulación permanente y que no tengo nada en contra de la aspirina pero tampoco algo que justifique su indicación, por lo que mi sugerencia en este caso es terminar la terapéutica antitrombótica.

**Caso 2.** La que ya tomó su decisión independientemente de la evidencia, pues su objetivo no tiene que ver con lo que viene a preguntar. Última paciente de la mañana. Mujer de 39 años con su marido que no abre la boca durante toda la consulta. Esterilidad primaria. Estudio de trombofilia realizado hace dos años sin valores anormales. Tres intentos fallidos de fertilización in vitro sin adyuvante antitrombótico y 2 más bajo HBPM en dosis de profilaxis. Una nueva consulta con otra especialista en fertilidad deriva en 3 meses de HBPM previo al procedimiento con el argumento de lo que podría llamarse “preparando la decidua” y continuada durante todo el embarazo guiada por niveles de anti-Xa. En este 6º procedimiento, afortunadamente, logra su primer embarazo, actualmente de 8 semanas, que transcurre sin complicaciones, y en la primera determinación de anti-Xa tiene 0,37 UI/ml. La colega aumenta la enoxaparina de 40 a 60 mg y le dice que a partir de allí la heparina debe ser dosificada por un hematólogo. Consultando, resuelve para complicar mi día de trabajo, que yo debería ser la persona más idónea para seguir el caso.

Comentario. Le explico que los estudios que emplearon heparina para mejorar los resultados de implantación con fertilización in vitro son discutidos por el pequeño número de casos y el diseño que admite otras variables del procedimiento, como distintos agentes hormonales para soporte de la fase lútea, acciones mecánicas sobre el endometrio, etc. Por lo anterior, no puede recomendarse su empleo rutinario en esta indicación. Si bien hay varias razones teóricas para pensar que la heparina podría tener utilidad en este contexto, y que podría mejorar la receptividad del endometrio modificando la producción de varias proteínas importantes al momento de la implantación, esas acciones de la HBPM no tienen necesariamente que correlacionar con los niveles de la droga en sangre. Los resultados de laboratorio no tienen un rango establecido de efectividad para lo que se busca en este caso y la dispersión de datos obtenidos con niveles de anti-Xa en dosis profiláctica de enoxaparina si bien es alta, no justifica guiar la

dosis por dichas determinaciones. Más aún, en una reciente actualización sobre niveles de anti-Xa en embarazadas con trombosis venosa profunda, anticoaguladas con niveles terapéuticos de esa misma droga que son al menos 3 veces mayores que los que ella usa y donde se busca específicamente un efecto antitrombótico, el panel de expertos no recomienda usar esos niveles para regular las dosis de HBPM. Por lo tanto, siendo que la HBPM no tiene una efectividad totalmente establecida para esta indicación, y que el nivel obtenido luce muy razonable para la dosis que recibe, y que su embarazo transcurre sin complicaciones, no encuentro necesario el aumento de dosis ni guiarse por la determinación de anti-Xa. La paciente me replica que ella lo que quiere es llegar a tener un bebé sano a término y que si para eso tiene que inyectarse la droga que sea a la dosis que le indiquen y por el tiempo que se juzgue oportuno, está dispuesta a hacerlo. Como es evidente que ambos lenguajes están en colisión, pues yo le hablo de evidencia y ella de efectividad para su propósito de ser madre, paso a la parábola. Le digo entonces que el nivel de efectividad de la heparina probablemente aumente con la fe que ella deposita en la droga, independientemente de la dosis, pero que un medicamento al que se le incrementa la dosis puede producir no sólo mejores resultados sino también mayores efectos adversos y que éstos no estarían justificados si no se conoce con precisión si más es mejor. Si la fe es lo más importante Ud. podría estar convencida de que una cinta roja en su muñeca es el recurso más efectivo para lograr procrear. Luego de dos intentos en que la cinta roja no fue efectiva, un experto le dice que no sólo es importante colocarse la cinta sino medir la compresión que produce sobre el antebrazo y que, por lo tanto, debe medir esto con un manómetro. Una presión baja se acompañaría de efecto nulo, una adecuada podría asegurar el éxito del recurso terapéutico y una excesiva conducir a un efecto indeseable como la isquemia de la mano. De lo anterior se desprende que si el recurso no está probado como efectivo, medirlo o no es una medida fútil para adecuarlo a su objetivo. La paciente me mira con ojos aburridos y me dice: “¿Y entonces sigo con 40 mg?” “¿Y qué hago con la aspirina?”. Suspiro y le explico que la asociación HBPM + aspirina se usa en caso de síndrome antifosfolípido, que ella no tiene, o para prevención de complicaciones tardías del embarazo, como la pre-eclampsia,

que no es su problema actual. Finalmente, pensando en las consecuencias psicológicas para ella y médico-legales para mí en caso de que suspenda lo que viene recibiendo y se produzca un aborto, termino con un consejo de vecina, no basado en evidencia: “Si esta vez todo parece funcionar bien, ¿por qué modificar lo que está haciendo?”. La paciente me da las gracias y se retira de mi consultorio, creo yo, más confusa de lo que entró.

Moraleja. Los médicos estamos, gracias al Dr Sackett y col., mucho más preparados para contestar niveles de evidencia y aconsejar conductas en base a ellos que a entender y acompañar lo que buscan nuestros pacientes o lo que nos piden en consulta nuestros colegas después de haber hecho todo lo que las guías basadas en la evidencia desaconsejan. Si no hay estudios randomizados de nivel satisfactorio, ni podemos contestar las necesidades de nuestros pacientes o decirles honestamente que un recurso diagnóstico o una terapéutica impartida no son científicamente válidos, sólo podemos sentir que nuestra competencia clínica se siente menospreciada por quienes son el objetivo de nuestra profesión y por nosotros mismos. ¡Cuánto más fácil es indicar R-CHOP en un linfoma difuso de células grandes a un adulto de mediana edad sin comorbilidades! (Siempre que no lo haga una obstetra).

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

El autor declara que no posee conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. Kearon C, Aki EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014; 123: 1794-1801.
2. Ensor J, Riley RD, Moore D et al. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 2016; e011190
3. Barnes GD, Kanthi Y, Froehlich JB. Venous thromboembolism: Predicting recurrence and the need for extended anticoagulation. *Vasc Med*. 2015 ; 20: 143-152.

4. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 8. Art. N°: CD009452.
5. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 2075-2085.
6. Pandian Z, Gibreel A, Bhattachary S. In vitro fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 11. Art. N°: CD003357.
7. Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013; 19: 674-84.
8. Linnemann B, Scholz U, Rott H et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016, 45 (2): 103-118.
9. Bates Sh M, Middledorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 92-128.
10. Barras M. Anti-Xa assays. *Australian Prescriber*. 2013; 36: 98-101.
11. ASH Draft Recommendations for VTE in the Context of Pregnancy. Question 9.