

Prevalencia de factor V Leiden, protrombina 20210 A y homozigosis de la MTHFR: a propósito de un estudio en el Departamento de Salud n.º 19 de la Comunidad Valenciana

M. C. García-Hernández, A. Romero Casanova y P. Marco Vera

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Sección de Coagulación. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

La prevalencia de marcadores genéticos en los pacientes con ETV en el Departamento 19 de Salud de la Comunidad Valenciana es: factor V Leiden (FVL): 9,2%; protrombina (PT) 20210 A: 10,5%, y forma homozigota de MTHFR (Ho-MTHFR): 23,7%. Los resultados tanto del FVL como de la PT20210 A son algo inferiores a los encontrados en la literatura, mientras que los pacientes Ho-MTHFR tienen una prevalencia superior, con una diferencia significativa respecto a los controles, considerando, en nuestro estudio, estos factores genéticos como marcadores de riesgo de ETV. La prevalencia en la población sana del mismo Departamento de Salud es: FVL: 5,8%; PT 20210 A: 7,1%, y Ho-MTHFR: 7,7%. Concluimos que en sujetos afectos de ETV se deben estudiar específicamente estos marcadores. El estudio de familiares de primer grado de estos pacientes puede ser de gran utilidad a la hora de planificar un consejo genético y práctica de profilaxis de la ETV.

García-Hernández MC, Romero Casanova A, Marco Vera P. Prevalencia de factor V Leiden, protrombina 20210 A y homozigosis de la MTHFR: a propósito de un estudio en el Departamento de Salud n.º 19 de la Comunidad Valenciana. *Rev Clin Esp.* 2007;207(1):26-8.

Clinical comments on genetic marker prevalence (factor V Leiden, prothrombin 20210A and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase form [Ho-MTHFR]): based on a study conducted in Health Department no. 19 of the Valencian Community

The prevalence of genetic markers in ETV disease patients in the 19th Health Department of Valencian Community were: FVL: 9,2%; PT20210 A: 10,5% and Ho-MTHFR: 23,7%. The FVL and PT20210 A prevalence results are lower respect to the literature, while Ho-MTHFR patients, have a higher prevalence with statistical significance difference respect the control group. We considered FVL, PT20210 A and Ho-MTHFR as ETV risk markers. The prevalence of genetic markers in healthy population of the same Health Department were: FVL:5,8%; PT20210 A: 7,1%, and Ho-MTHFR: 7,7%. We must considered the specific study of these genetic risk markers (FVL, PT20210 A, Ho-MTHFR) in ETV disease affected subjects. The study of first degree relatives of the analyzed patients, should be of great utility to planified genetic advice and practice ETV prophylaxis.

Introducción

La experiencia acumulada en la realización de un estudio de prevalencia de marcadores genéticos (factor V Leiden [FVL], protrombina 20210 A y forma homozigota de la metilen-tetrahidro-folato-reductasa [Ho-MTHFR]) en el Departamento de Salud n.º 19 de la Comunidad Valenciana nos ha animado a realizar una serie de comentarios clínicos.

Nuestro trabajo consistió en un estudio observacional de tipo caso-control, circunscrito al Departamento de Salud n.º 19 de la Comunidad Valenciana, en el Hospital General Universitario de Alicante, población constituida por 300.000 habitantes. Se incluyeron los pa-

cientes que tuvieron un primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el período comprendido entre el 15 de enero de 2000 y el 30 de diciembre de 2002, siendo remitidos a la Sección de Coagulación del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Alicante para inicio y control del tratamiento anticoagulante. Los controles fueron sujetos sanos del mismo hospital con características similares en cuanto a edad y sexo respecto a los pacientes. Estimamos que la población sería de 152 pacientes y 155 controles para que el estudio tuviese un cierto valor significativo, teniendo en cuenta los datos epidemiológicos que ofrece la literatura. La detección de las tres variantes alélicas (FVL, protrombina 20210 A y MTHFR) se hizo mediante técnicas de genética molecular. Los resultados que obtuvimos fueron: en cuanto a la prevalencia de los marcadores de riesgo genéticos y desarrollo de ETV para el FVL fue del 9,2%, protrombina 20210 A 10,5% y pacientes homozigotos para la MTHFR un 23,7%, mientras que la prevalencia

Correspondencia: A. Romero Casanova.
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
H. G. U. Alicante.

C./ Pintor Baeza, s/n.
03010 Alicante. España.

Aceptado para su publicación el 27 de marzo de 2006.

de pacientes homozigotos para la MTHFR y con niveles elevados de homocisteína fue de un 14,5%. Entendemos por trombofilia una especial tendencia hereditaria o adquirida a desarrollar trombosis. Se suele aplicar el término trombofilia sólo a un subgrupo de pacientes con trombosis que presenta una gran expresividad clínica¹. Las características más frecuentes de este subgrupo de pacientes son: aparición de trombosis a edad inferior a los 45 años, trombosis de repetición, historia familiar positiva, localización inusual de la trombosis y severidad desproporcionada ante un estímulo conocido.

Factor V Leiden

Bertina² describió en 1995 el FVL como factor de riesgo trombótico. Es el resultado de una mutación puntual del gen de FV, que consiste en una sustitución del nucleótido G por A en la posición 1691 que provoca en la proteína el reemplazo de una arginina en la posición 506 por una glutamina. El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante. En la actualidad es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria. Tiene una frecuencia de entre el 1%-7% en los individuos de raza blanca, siendo aproximadamente la prevalencia de un 5% en la población caucasiana europea y en la norteamericana (europeos, judíos, árabes e hindúes), estando prácticamente ausente en individuos de raza negra, asiáticos, indígenas americanos y esquimales. Aún en las sociedades occidentales muestra cierta variabilidad³. La más alta prevalencia se describió en Suecia (15%) y en Alemania (10%), países como Holanda, Reino Unido y Estados Unidos presentaron unas cifras de alrededor del 3%-5%, mientras que en España e Italia fue del 2%. La prevalencia de FVL en pacientes con trombosis venosa puede oscilar, según las series, entre un 20% y un 50% (en los casos donde existe historia familiar)⁴. Según *The Leiden Thrombophilia Study*, el riesgo relativo de trombosis en sujetos con FVL es de 7 para los portadores heterocigotos y de 80 en los homozigotos⁵.

La asociación entre la mutación del FVL y el riesgo de ETV se confirmó por un amplio estudio prospectivo sobre varones aparentemente sanos (*Physicians Health Study*)⁶. De 14.916 varones que no tenían historia de enfermedades cardiovasculares ni neoplásicas detectaron 121 casos de tromboembolia venosa en un seguimiento de 8,6 años. La prevalencia de la mutación fue del 11,6% en el grupo de trombosis en comparación con el 6% en los pacientes sanos. En un estudio de población sana y con ETV realizado por Lozano⁷ sobre 175 pacientes y 100 controles, la prevalencia de la forma heterozigota del FVL en los pacientes con ETV fue del 12% y el genotipo heterocigoto fue del 1,4%, mientras que en los controles la prevalencia de la forma heterozigota fue del 4% y no se encontró ningún sujeto sano homocigoto. En nuestro estudio la prevalencia de los casos heterocigotos en la población sana fue del 5,8% y del 9,2% en los pacientes con ETV, no encontrándose ningún caso homocigoto tanto en los casos como en los controles, siendo estos resultados algo superiores a los que se

han descrito en España en población sana coincidiendo con la prevalencia de la población caucasiana, mientras que los resultados de la población con ETV son inferiores a los nuestros.

Protrombina 20210 A

En 1996 se descubrió una variante genética del gen de la protrombina asociada con un aumento del riesgo de trombosis. Esta mutación está localizada en la región 3'no codificante (3'UTR) de este gen y consiste en la sustitución del nucleótido guanina por el nucleótido adenina en la posición 202101. La prevalencia de la protrombina 20210 A en la población general oscila entre el 1% y el 5% y en las series de ETV entre el 5% y el 19%. Su distribución geográfica es similar a la del FVL y es infrecuente en África y el Sureste asiático. En Europa es mayor en los países del sur, siendo la prevalencia casi el doble en esta zona respecto a los países nórdicos⁸.

Mutación de la enzima metilen-tetrahidro-folato-reductasa

Los valores elevados de homocisteína como factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica, ictus e isquemia arterial periférica están totalmente establecidos, pero hasta hace pocos años no se ha relacionado con trombosis venosa⁹.

En la población española se detecta hiperhomocisteinemia en el 23,4% de los pacientes con tromboembolia venosa y en el 7,35% de los sujetos sanos¹⁰. En otras áreas geográficas, el 5%-7% de la población presenta valores superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$, que es el límite superior de la normalidad según algunos autores. Sin embargo, en un estudio más reciente¹¹ el valor de normalidad se sitúa por debajo de 12 $\mu\text{mol/l}$. Un metaanálisis realizado por Ray et al¹² en seis estudios en los cuales relacionan hiperhomocistinemia y trombosis venosa profunda puso de manifiesto que la asociación está presente entre el 5,7%-34,8%.

La prevalencia de homocigotos para MTHFR demostró un aumento de 2-3 veces el riesgo de TVP¹². En heterocigotos la presencia de esta mutación no aumenta el riesgo de ETV.

No está demostrado que esta variante por sí misma constituya un factor de riesgo para la ETV¹³. En cualquier caso, los resultados de varios estudios invitan a la controversia sobre si la mutación C677T de la MTHFR es un factor de riesgo de trombosis venosa.

En un estudio caso-control realizado por Keijzer¹⁴ se concluye que sólo la hiperhomocisteinemia y el FVL eran factores de riesgo independientes en la aparición de ETV recurrente, no encontrando este riesgo aumentado de forma significativa en la mutación MTHFR ni en la protrombina 20210 A. El segundo estudio corresponde a Zalavras¹⁵, concluyendo que, aunque la homozigosis a la MTHFR C677T era ligeramente más prevalente en el grupo de pacientes respecto a los controles, la asociación con ETV carecía de significación estadística. También en otro estudio realizado por De Stefano¹⁶ se demostró que entre la población caucasiana

na la prevalencia de este genotipo Ho-MTHFR es del 13,7%, siendo similar a la encontrada entre pacientes con ETV, lo que sugiere que el análisis de este genotipo no es útil *per se*. Por otro lado están los estudios que defienden la asociación de la mutación MTHFR y riesgo de trombosis venosa, destacando los realizados por Arruda y Marglanioni¹⁷, donde encontraron que el ser portador homozigoto de la MTHFR C677T es un riesgo de ETV, aumentando de 2 a 3 veces el riesgo de TVP en portadores homocigotos para la MTHFR (en heterozigotos la presencia de esta mutación no aumenta el riesgo de TVP). Otro estudio realizado por Couturand¹⁸ demostró que el genotipo homocigoto de la MTHFR aumenta por 2,9 el riesgo de ETV en pacientes con trombosis venosa espontánea y sin otros factores de riesgo genéticos. También Ridker, Ray y Den Heijer en sus estudios de casos-controles vieron que en pacientes con hiperhomocistinemia y, a su vez homocigotos para la MTHFR, el riesgo de ETV es de dos a cuatro veces superior^{19,20}.

Esto coincide con los datos de nuestro estudio, considerándose al genotipo homozigoto para la MTHFR un marcador de riesgo de TVP, donde la prevalencia del genotipo homozigoto en los sujetos con ETV fue del 24% y en controles de un 8%, por lo que concluimos que la frecuencia del genotipo homocigoto es alta con relación a lo encontrado en la literatura.

Igualmente en nuestro trabajo la prevalencia de pacientes homocigotos para la MTHFR y que tengan niveles altos de homocisteína ($> 15 \text{ ug/dl}$) fue del 14,5% y en controles del 3,9%, siendo la hiperhomocistinemia significativa en los sujetos homocigotos para la MTHFR, aumentando 4,2 veces el riesgo de TVP en portadores homocigotos para la MTHFR y con hiperhomocistinemia.

Del análisis de nuestros resultados concluimos que en sujetos afectos de ETV se deben estudiar específicamente estos marcadores genéticos analizados. El estudio de familiares de primer grado de estos pacientes puede ser de gran utilidad a la hora de planificar un consejo genético y la práctica de profilaxis de la ETV, especialmente en gente joven sometida a situaciones de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol*. 1990;43:703-9.
2. Bertina RM, Reitsma PM, Rosendaal FR, Van der Brouke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as a risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74:449-53.
3. Dahlback B. Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis: molecular mechanisms, laboratory investigation and clinical management. *Semin Hematol*. 1997;14:403-11.
4. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, Van der Meer FJ, Collen LP, Trienekens PH. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood*. 1995;85:2756-61.
5. Rosendaal FR, Koster T, Vandenhout JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85:1504-8.
6. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MF, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation*. 1995;92:2800-2.
7. Lozano F, Alberca I, Balanzategui A, Almazán A, Gómez-Alonso A. Nuevas trombofilias (RPCa y FII20210). Análisis de 167 pacientes. *Cir Esp*. 1998;64:361.
8. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79:706-8.
9. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 1957;22:215-27.
10. González I, Souto JC, Mateo J, Córdoba A, Blanco-Vaca F, Fontcuberta J. Moderate hyper-homocysteinemia is highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. *Haematologica*. 1998;83:1126-7.
11. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*. 1996;2:386-9.
12. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998;158:2101-6.
13. Den Heijer V, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Bos GMJ. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 1998;80:874-7.
14. Keijzer MB, den Heijer M, Blom HJ, Bos GM, Willems HP, Gerrits H, et al. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2002;88(5):723-8.
15. Zalavras ChG, Giannopoulos S, Dokou E, Mitsis M, Ioannou HV, Tzolou A, et al. Lack of association between the C677T mutation in the 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase gene and venous thromboembolism in Northwestern Greece. *Int Angiol*. 2002;21(3):268-71.
16. De Stefano V, Casorelli I, Rossi E, Zappacosta B, Leone G. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Sem Thromb Haemost*. 2000;26:305-11.
17. Margaglione M, D'Andrea G, Coliazzo D, Cappucci G, Del Popolo A, Brancaccio V, et al. Coexistence of factor V Leiden and factor II 20210A and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1999;82:1583-7.
18. Couturaud F, Oger E, Abalain JH, Chenu E, Guías B, Floch HH. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration*. 2000;67(6):657-61.
19. Den Heijer M, Bloom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL. Is Hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet*. 1995;345: 882-5.
20. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998;158:2101-6.