



Estudio Genético para las Trombofilias Hereditarias

PACIENTE		PROVEEDOR DE CUIDADOS MÉDICOS	
Nombre:	N.A.	Nombre del médico referente:	N.A.
Fecha de nacimiento:	N.A.	Referencia médica:	N.A.
Género:	N.A.	Institución de recogida:	N.A.
Etnia:	N.A.	Institución:	N.A.
Número del proceso/consulta:	N.A.	Fecha de entrada de la solicitud:	N.A.
Historia familiar:	N.A.	Fecha de cumplimiento de la solicitud:	2017-12-11
Razón de referencia médica:	N.A.		
Razón de referencia del laboratorio de genética:	N.A.		
Propósito:	Diagnóstico		
Tipo de muestra:	Sangre		

1. RESULTADOS

Fueron identificadas 4 variantes genéticas (de un total de 14 analizadas).

1.1. ANÁLISIS DEL RIESGO GENÉTICO

- **F13A1, CM950376 / rs5985 :**
Bajo riesgo de tromboembolismo venoso, de enfermedad coronaria y de pérdida fetal.
- **F5, CM940389 / rs6025 :**
Alto riesgo de tromboembolismo venoso, de tromboembolismo pulmonar aislado, de enfermedad cardio-cerebrovascular y de pérdida fetal.
- **MTHFR, CM950819 / rs1801133 :**
Riesgo medio de trombosis vascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardio-cerebrovascular, pérdida fetal y restricción del crecimiento intruterino. El riesgo es mayor en la presencia de otras variantes genéticas o factores de riesgo asociados con la trombofilia.
- **MTHFR, CM981315 / rs1801131 :**
Bajo riesgo de inflamación, de trombosis, de aterosclerosis y de pérdida fetal. El riesgo es mayor en la presencia de la variante *MTHFR_CM950819*, o otras variantes genéticas, o factores de riesgo asociados con la trombofilia.

1.2. RECOMENDACIONES DE MANEJO CLÍNICO

General

Los pacientes con trombofilias hereditarias deben someterse a una evaluación del riesgo individual para la toma de decisiones clínicas apropiadas relativas al estilo de vida y al tratamiento farmacológico.

La Trombofilia Hereditaria es una enfermedad genética de transmisión familiar, por lo tanto, se recomienda el estudio de esta(s) variante(s) genética(s) en los familiares directos del portador. En esta situación, se recomienda una consulta médica de genética para la familia. Los riesgos, beneficios y limitaciones de la prueba deben ser discutidos y explicados en el contexto de la heredabilidad y del riesgo de la enfermedad.

Contexto Clínico

El forum Anticoagulación [1], brinda orientación clínica para las pruebas de Trombofilias en cinco situaciones clínicas:

- 1) después de enfermedad tromboembólica venosa provocada y 2) después de enfermedad tromboembólica venosa no provocada¹; 3) en familiares de pacientes con trombosis; 4) En mujeres familiares del paciente con trombosis que usan estrógenos; y 5) en mujeres familiares del paciente con trombosis que están considerando el embarazo [1].

¹No provocada significa ninguno de los siguientes eventos: inmovilidad, fractura, cáncer, terapia con estrógenos, embarazo, cirugía en los últimos 3 meses.

2. INFORMACIÓN TÉCNICA

2.1. METODOLOGÍA

1. La extracción de ADN se realizó en un equipo de extracción automática mediante el uso de un kit comercial. La concentración y calidad del ADN fueron evaluados mediante el uso de un espectrofotómetro.
2. La genotipificación se llevó a cabo a través del estudio molecular, en 10 genes, de 14 variantes genéticas asociadas con las trombofilias hereditarias.
3. La genotipificación se realizó utilizando un Microchip de ADN en una plataforma de alto rendimiento que hace uso de la tecnología del sistema iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). Esta plataforma permite el análisis genético óptimo mediante la combinación de las ventajas de una química exacta de los cebadores de extensión con la espectrometría de masas MALDI - TOF. Las diferentes masas de cada uno de los productos de PCR generados se convierten en información del genotipo.
4. De acuerdo con el folleto químico iPLEX® de Agena Bioscience, el sistema MassARRAY® realiza genotipado SNP con un alto nivel de precisión y reproducibilidad (>99% de exactitud en los ensayos validados).

2.2. PANEL DE PRUEBAS GENÉTICAS

<i>F13A1</i>	Coagulation factor XIII A chain NG_008107.1	<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) NM_005957
<i>F2</i>	Coagulation factor II, thrombin NM_000506	<i>PROCR</i>	Protein C receptor NG_032899.1
<i>F5</i>	Coagulation factor V NM_000130	<i>PROS1</i>	Protein S (alpha) NG_009813.1
<i>FGB</i>	Fibrinogen beta chain NG_008833.1	<i>SERPINC1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1 NM_000488
<i>GP1BA</i>	Glycoprotein Ib platelet alpha subunit NG_008767.2	<i>SERPINE1 (PAI-1)</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1 NM_000602

2.3. RIESGOS Y LIMITACIONES

El TromboGene Kit | 2016 fue construido bajo un proceso de control de calidad riguroso, que no puede excluir la posibilidad de errores que puedan influir en los resultados de la prueba. La fiabilidad de los resultados siempre está garantizada ya que las recomendaciones estándar de calidad se han seguido durante la ejecución de las pruebas genéticas por la HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Los resultados presentados en este informe se limitan a los conocimientos científicos existentes hasta la fecha de elaboración de esta prueba. La empresa garantiza la exactitud del conocimiento científico presentado en el informe. Se han asumido como verdaderas todas las declaraciones anteriores sobre la identidad del paciente y del médico, el propósito del estudio, caso índice y la naturaleza y identificación de los productos biológicos analizados.

2.4. GESTIÓN DE LA CALIDAD

El TromboGene Kit | 2016 es un dispositivo médico CE-IVD certificado, desarrollado por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Este producto ha sido aprobado, autorizado o con la licencia de la Autoridad Reguladora Portuguesa INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA es una empresa certificada ISO 9001 e ISO 13485 para el Sistema de Gestión de Calidad y aplica un Programa de Evaluación de Calidad Externa de UK NEQAS. El laboratorio que realiza esta prueba genética se compromete, en todo momento, a cumplir con todas las certificaciones aplicables y la Ley en su territorio.

2.5. TÉRMINOS Y CONDICIONES

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hará responsable ya sea en contrato, agravio, garantía, o bajo cualquier estatuto, o cualquier otra base de daños especiales, incidentales, indirectos punitivos, múltiples o consecuentes, asociados, resultantes de este documento, o uso incorrecto del producto descrito aquí, o cualquier uso de dicho producto fuera del alcance de las expresas licencias escritas o permisos concedidos por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, en la medida en que lo permita la ley.

Los resultados presentados en la Sección 3.1, Datos Genéticos, son de la responsabilidad del laboratorio que ejecutó la prueba genética.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio (electrónico, mecánico, fotocopia o grabación) o almacenada en un sistema de recuperación, por cualquier motivo que no sea el uso interno de un titular de licencia sin la previa autorización por escrito de HeartGenetics.

En el desarrollo de su actividad, HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumple rigurosamente todas las exigencias previstas en la legislación adoptada por las instancias de la Unión Europea. El cumplimiento de las normas internas de los ordenamientos jurídicos respectivos corresponde a los socios de HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hace responsable de posibles incumplimientos de las normas vigentes en los países de origen de sus socios.

© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos los derechos reservados.**

DIRECCIÓN TÉCNICA

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-11
Portugal



Helena Vazão

Bióloga Molecular, PhD
Directora Asociada del Laboratorio
(Responsabilidad de la operación)



Susana Rodrigues Santos

Especialista en Genética Humana; Biología Molecular, PhD
Directora del Laboratorio
(Responsabilidad de la validación)

3. APÉNDICE

3.1. DATOS GENÉTICOS

Los resultados, descritos de acuerdo con la nomenclatura HGVS (<http://www.hgvs.org>), se presentan en la siguiente tabla.

Además de las variantes mostradas en la tabla, no fueron identificadas otras variantes del panel TromboGene Kit | 2016.

Gen	Referencia de la variante genética		Cambio nucleotídico ¹	Cambio aminoacídico	Observación ²
	HGMD	Ensembl			
<i>F13A1</i>	CM950376	rs5985	c.103G>T	p.Val35Leu	Polimorfismo en HTC
<i>F5</i>	CM940389	rs6025	c.1601G>A	p.Arg534Gln	Mutación en HTC
<i>MTHFR</i>	CM950819	rs1801133	c.665C>T	p.Ala222Val	Polimorfismo en HTC
<i>MTHFR</i>	CM981315	rs1801131	c.1286A>C	p.Glu429Ala	Polimorfismo en HTC

¹ El ID numérico asociado a cada una de las alteraciones, está indexado a una secuencia de referencia obtenida de la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>). Esta identificación no corresponde necesariamente con el nombre dado a las variaciones genéticas que figuran en el apartado siguiente.

² HMC - Homocigosis; HTC - Heterocigosis; WT - Wild type

3.2. EVIDENCIAS PARA LOS MARCADORES MOLECULARES

En el anexo se incluye una interpretación detallada, relacionada con el riesgo genético que predispone a las trombofilias hereditarias. Todas las evidencias son apoyadas por publicaciones científicas indexadas en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y por la base de datos HGMD Profesional 2015.4 (<http://www.hgmd.org>), consultado en marzo de 2016.

F13A1, CM950376 / rs5985

Al final de la coagulación, el factor XIII (factor de estabilización de la fibrina) participa en la polimerización de monómeros de fibrina, estabilizando así el coágulo hemostático. Los cambios estructurales de este factor se reflejan en el proceso hemostático y en la cicatrización.

Esta variante genética está asociada con el aumento de la actividad de la enzima transglutaminasa, más acentuado en caso de homocigosis. Hay evidencias que indican que esta variante genética está asociada con trombosis venosa profunda, enfermedad coronaria y pérdida fetal temprana (si en homocigosis) o recurrente [2, 3, 4, 5].

F5, CM940389 / rs6025

El factor V activado es un cofactor de la enzima de coagulación, cuya interacción con el factor X activado (factor Xa) da como resultado la formación de un complejo que convierte la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). El factor V Leiden (mutación FVL) es una mutación del factor V lo que lo hace parcialmente resistente a la acción de la proteína C (proteína anticoagulante) [6]. La mutación FVL se asocia con un estado de hipercoagulabilidad y de aumento de la susceptibilidad a la ocurrencia de tromboembolismo venoso y arterial [6].

Las afirmaciones siguientes sobre esta mutación, se basan en estudios de meta-análisis: Los portadores de la mutación en heterocigosis tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (OR = 4.22; 95 %CI = [3.35;5.32]), riesgo que es aún más elevado en los portadores homocigotos (OR = 11.45; 95 %CI = [6.79;19.29]) [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Tenga en cuenta que la homocigosis 1691AA es un genotipo raro.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en portadores de la mutación se encuentra ya sea en individuos jóvenes o en personas mayores de 45 años [7]. La mutación se encuentra con mayor frecuencia en individuos con tromboembolismo pulmonar aislado que en los controles (OR = 2.06; $p < 0.0001$; 95 %CI = [1.66;2.56]) [18]. También se asocia con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (OR = 1.17; 95 %CI = [1.08;1.28]) [4, 19], de accidente cerebrovascular isquémico (OR = 1.31; 95 %CI = [1.07;1.61]) [20], de trombosis de la vena porta (OR = 1.85; 95 %CI = [1.09;3.13]) [21] y de infarto agudo de miocardio en mujeres jóvenes (OR = 3.67; $p < 0.001$; 95 %CI = [2.45;5.49]) [22].

El riesgo de tromboembolismo venoso durante el embarazo es mayor en las mujeres con la mutación en heterocigosis (OR = 8.3; 95 %CI = [5.4;12.7]) y aún más para las portadoras de la mutación en homocigosis (OR = 34.4; 95 %CI = [9.9;120]), en el que el embarazo y el puerperio constituyen, per se, factores de riesgo predisponentes para la enfermedad tromboembólica venosa [23]. Varios estudios muestran que las mujeres embarazadas con esta mutación tienen un mayor riesgo de pérdida fetal tardía [24, 25, 26, 27, 28, 29]. También hay evidencias de que podrá tener un impacto en la incidencia de abortos de repetición, incluso a través de la presencia a nivel paterno [5, 30, 31], y en la restricción del crecimiento intrauterino (OR = 1.58; 95 %CI = [0.61;4.08]) [32].

La mutación incrementa la predisposición a la enfermedad tromboembólica venosa en mujeres con terapia con anticonceptivos orales (OR = 6.10; 95 %CI = [2.47;15.04]) [7]. Tenga en cuenta que, por sí sola, la terapia anticonceptiva oral es un factor predisponente para eventos trombóticos.

MTHFR, CM950819 / rs1801133

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima que participa en la conversión de la homocisteína en metionina. La variante genética C677T del gen *MTHFR* está asociada con una reducción en la actividad de conversión de la homocisteína en metionina y la consiguiente elevación de los niveles de homocisteína. La acumulación de homocisteína se ve reforzada por una dieta pobre en vitaminas del complejo B, tabaquismo, consumo de alcohol y terapias crónicas.

Altos niveles de homocisteína (hiperhomocisteinemia) aumentan la susceptibilidad tromboembólica [33]. Esta variante genética puede ser considerada como un factor de susceptibilidad, en el sentido de que puede aumentar el riesgo de predisposición de trombosis vascular [10, 34], de enfermedad arterial coronaria [35, 36, 37, 38], de infarto lacunar [39] y de enfermedad arterial periférica [20, 38, 40, 41]. También podrá, en homocigosis, aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio en los hombres (OR = 3.05; $p < 0.001$; 95 %CI = [2.36;3.93]) [22].

También hay evidencia de que puede tener asociación con la infertilidad femenina idiopática [42], con la restricción del crecimiento intrauterino (OR = 1.61; 95 % CI = [0.79;3.26]) [32] y, cuando en homocigosis, con la ocurrencia de abortos de repetición [5, 30]. En un estudio de meta-análisis se mostró que esta variante aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso en las mujeres sometidas a terapia con anticonceptivos orales (OR = 2.05; 95 %CI = [1.11;3.79]) [7]. Tenga en cuenta que, por sí sola, la terapia con anticonceptivos orales aumenta la predisposición a eventos trombóticos.

MTHFR, CM950819 / rs1801133 + F5, CM940389 / rs6025

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima que participa en la conversión de la homocisteína en metionina. La variante genética C677T del gen *MTHFR* está asociada con una reducción en la actividad de conversión de la homocisteína en metionina y la consiguiente elevación de los niveles de homocisteína. La acumulación de homocisteína se ve reforzada por una dieta pobre en vitaminas del complejo B, tabaquismo, consumo de alcohol y terapias crónicas. Altos niveles de homocisteína (hiperhomocisteinemia) aumentan la susceptibilidad tromboembólica [33]. Esta variante puede ser considerada como un factor de susceptibilidad, en el sentido de que puede aumentar el riesgo de predisposición de trombosis vascular [10, 34] de enfermedad arterial coronaria [35, 36, 37, 38], infarto lacunar [39] y de enfermedad arterial periférica [20, 38, 40, 41]. Hay evidencia de que puede tener asociación con la infertilidad femenina idiopática [42] En la coagulación sanguínea, el factor V activado es un cofactor enzimático cuya interacción con el factor X activado (factor Xa) da como resultado la formación de un complejo que convierte la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). El factor V Leiden (mutación FVL) es una mutación del factor V que hace que sea parcialmente resistente a la acción de la proteína C (proteína anticoagulante) [6]. La mutación FVL se asocia con un estado de hipercoagulabilidad y de aumento de la susceptibilidad a la ocurrencia de tromboembolismo venoso y arterial[6].

Los portadores de esta mutación en heterocigosis tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (OR = 4.22; 95 %CI = [3.35;5.32]), riesgo que es aún más elevado en los portadores homocigotos (OR = 11.45; 95 %CI = [6.79;19.29]) [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Tenga en cuenta que la homocigosis 1691AA es un genotipo raro.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en portadores de la mutación se encuentra ya sea en individuos jóvenes o en personas mayores de 45 años [7]. La mutación se encuentra con mayor frecuencia en individuos con tromboembolismo pulmonar aislado que en los controles (OR = 2.06; $p < 0.0001$; 95 %CI = [1.66;2.56]) [18]. También se asocia con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (OR = 1.17; 95 %CI = [1.08;1.28]) [4, 19], de accidente cerebrovascular isquémico (OR = 1.31; 95 %CI = [1.07;1.61]) [20] y de la trombosis de la vena porta (OR = 1.85; 95 %CI = [1.09;3.13]) [21].

El riesgo de tromboembolismo venoso durante el embarazo es mayor en las mujeres con la mutación en heterocigosis (OR = 8.3; 95 %CI = [5.4;12.7]) y aún más para las portadoras de la mutación en homocigosis (OR = 34.4; 95 %CI = [9.9;120]), en el que el embarazo y el puerperio constituyen, per se, factores de riesgo predisponentes para la enfermedad tromboembólica venosa [23]. Varios estudios muestran que las mujeres embarazadas con esta mutación tienen un mayor riesgo de pérdida fetal tardía [24, 25, 26, 27, 28, 29].

La presencia de la mutación FVL, a nivel materno o paterno, o de homocigosis para la variante *MTHFR* C677T podrá aumentar el riesgo de abortos involuntarios recurrentes [5, 30, 31]. Ambas variantes se identificaron más a menudo en casos de la restricción del crecimiento intrauterino (OR_{MTHFR} = 1.61; 95 % CI = [0.79;3.26]; OR_{F5} = 1.58; 95 % CI = [0.61;4.08]) [32] y aumentan el riesgo de susceptibilidad de tromboembolismo venoso en mujeres con terapia con anticonceptivos orales (OR_{MTHFR} = 2.05; 95 %CI = [1.11;3.79]; OR_{F5} = 6.10; 95 %CI = [2.47;15.04]) [7]. Tenga en cuenta que, por sí sola, la terapia anticonceptiva oral es un factor predisponente para eventos trombóticos. En el embarazo, la combinación de ambas variantes aumenta significativamente el riesgo de muerte fetal intrauterina [38].

MTHFR, CM950819 / rs1801133 + MTHFR, CM981315 / rs1801131

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima que participa en la conversión de la homocisteína en metionina.

Las variantes genéticas C677T y A1298C del gen *MTHFR* están asociadas con una reducción en la actividad de conversión de la homocisteína en metionina y la consiguiente elevación de los niveles de homocisteína. Altos niveles de homocisteína (hiperhomocisteinemia) aumentan la susceptibilidad tromboembólica [33]. La acumulación de homocisteína se ve reforzada por una dieta pobre en vitaminas del complejo B, tabaquismo, consumo de alcohol y terapias crónicas.

La variante C677T puede ser considerada como un factor de susceptibilidad, en el sentido de que puede aumentar el riesgo de predisposición de trombosis vascular [34], de enfermedad arterial coronaria [35, 36, 37, 38], de infarto lacunar [39] y de enfermedad arterial periférica [20, 38, 40, 41]. También podrá, en homocigosis, aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio en los hombres (OR = 3.05; $p < 0.001$; 95 %CI = [2.36;3.93]) [22]. También hay evidencia de que puede tener asociación con la infertilidad femenina idiopática [42] y, cuando en homocigosis, con la ocurrencia de abortos de repetición [5, 30]. En un estudio de meta-análisis se mostró que esta variante aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso en las mujeres sometidas a terapia con anticonceptivos orales (OR = 2.05; 95 %CI = [1.11;3.79]) [7]. Tenga en cuenta que, por sí sola, la terapia con anticonceptivos orales aumenta la predisposición a eventos trombóticos.

La variante A1298C está asociada con la inflamación y el aumento de riesgo trombótico y se considera un factor de susceptibilidad para la aterosclerosis y la trombosis [34, 43], la pérdida fetal [30, 44, 45] y la infertilidad masculina idiopática [46].

La presencia común de las dos variantes resulta en la fuerte disminución de la actividad de la enzima producida [47]. Existen pruebas de que la variante C677T podrá afectar la restricción del crecimiento intrauterino (OR = 1.61; 95 %CI = [0.79;3.26]) y que la variante A1298C, a pesar de no ser un factor de riesgo por sí mismo, podrá tener un ligero efecto acumulativo cuando se encuentra en heterocigosis compuesta con el primero (OR = 1.66; 95 %CI = [0.81;3.42]) [32].

MTHFR, CM981315 / rs1801131

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima que participa en la conversión de la homocisteína en metionina. La variante genética A1298C del gen *MTHFR* está asociada con una reducción en la actividad de conversión de la homocisteína en metionina y la consiguiente elevación de los niveles de homocisteína. En combinación con la variante C677T del mismo gen da como resultado la fuerte disminución de la actividad de la enzima producida [47]. La acumulación de homocisteína se ve reforzada por una dieta pobre en vitaminas del complejo B, tabaquismo, consumo de alcohol y terapias crónicas.

Altos niveles de homocisteína (hiperhomocisteinemia) aumentan la susceptibilidad tromboembólica [33]. Esta variante genética está asociada con la inflamación y el aumento de riesgo trombótico, y un factor de susceptibilidad para la aterosclerosis y la trombosis [34, 43], pérdida fetal [30, 44, 45] y la infertilidad masculina idiopática [46].

3.3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

La siguiente tabla es meramente informativa y de apoyo a la interpretación de los resultados.

La contribución de las diferentes variantes genéticas asociadas con el riesgo de trombofilias hereditarias tiene un efecto acumulativo que justifica el análisis de 10 genes incluidos en el panel de la HeartGenetics. La siguiente tabla muestra la clasificación de la alteración genética (como polimorfismo o mutación) y la predicción de la gravedad.

Variante genética	Clasificación ¹	Predicción de la gravedad y riesgo asociado ²	Tipo de riesgo asociado (Predisposición genética)
<i>F2</i> G20210A, CR961726 / rs1799963	DM	Grave, de medio a alto riesgo.	Tromboembolismo: venoso, arterial, pulmonar aislado. Enfermedad cardio-cerebrovascular. Pérdida fetal.
<i>F5</i> G1691A, CM940389 / rs6025	DM	Grave, de alto riesgo.	Tromboembolismo: venoso, arterial, pulmonar aislado. Enfermedad cardio-cerebrovascular. Pérdida fetal.
<i>PROCR</i> , CM052909 / rs867186	DFP	Grave, riesgo medio.	Tromboembolismo: venoso y arterial.
<i>PROS1</i> , CD066393	DM	Riesgo medio.	Tromboembolismo: venoso y arterial. Enfermedad cardiovascular. Pérdida fetal.
<i>MTHFR</i> C677T, CM950819, rs1801133	DFP	Riesgo medio (mayor riesgo si se combina con otros factores de riesgo o con otras variantes genéticas).	Trombosis vascular. Enfermedad arterial coronaria y enfermedad cardio-cerebrovascular. Pérdida fetal y restricción del crecimiento intrauterino.
<i>MTHFR</i> A1298C, CM981315 / rs1801131	DFP	Riesgo bajo (mayor riesgo si se combina con otros factores de riesgo o con otras variantes genéticas).	Trombosis. Aterosclerosis. Pérdida fetal.
<i>PAI-1</i> 4G5G, CD931038	DFP	Medio riesgo (mayor riesgo si se combina con otros factores de riesgo o con otras variantes genéticas).	Tromboembolismo venoso. Enfermedad arterial coronaria. Pérdida fetal, fallo de implantación y preeclampsia.
<i>PAI-1</i> -844AG, CR962707 / rs2227631	DP	Riesgo medio (si se combina con otros factores de riesgo o con otras variantes genéticas).	Tromboembolismo venoso. Enfermedad cardiovascular.
<i>F13A1</i> , CM950376	DFP	Riesgo bajo.	Tromboembolismo venoso. Enfermedad coronaria. Pérdida fetal.
<i>FGB</i> , CR994553 / rs1800790	DFP	Riesgo bajo (si se combina con otros factores de riesgo o con otras variantes genéticas).	Tromboembolismo venoso. Enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular. Pérdida fetal.
<i>F2</i> , CM034520	DM	Grave, de alto riesgo.	Hipoprotrombinemia
<i>GP1BA</i> , CM061054	DM	Grave, de medio a alto riesgo.	Trombocitopenia.
<i>SERPINC1</i> , CM910058 / rs121909548	DM	Riesgo medio.	Tromboembolismo venoso. Enfermedad cardiovascular.
<i>SERPINC1</i> , CM920113 / rs121909564	DM	Riesgo medio.	Tromboembolismo venoso. Enfermedad cardiovascular.

¹Clasificación del tipo de cambios genéticos de acuerdo con la base de datos de referencia HGMD Profesional versión 2015.4 y la bibliografía.

DM – Enfermedad causante de mutación;

DP – Polimorfismo asociado a patología;

DFP – Polimorfismos asociados a patología, con el apoyo de estudios funcionales.

²Predicción de la gravedad de cada una de las variantes genéticas o mutaciones . Evidencia soportada basándose en bibliografía y en las herramientas informáticas Polyphen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) y MutPred (<http://mutpred.mutdb.org/>) que evalúan el impacto de un cambio genético en la estructura y función de la proteína codificada. Este análisis sólo es aplicable para los cambios genéticos que implican sustituciones de aminoácidos.

En el contexto de la obstetricia, la trombofilia es la principal causa de tromboembolismo materno, que se asocia con un mayor riesgo de pérdida fetal recurrente [48]. Con respecto al análisis molecular en obstetricia, varias evidencias demuestran que la trombofilia hereditaria durante el embarazo puede contribuir a la insuficiencia placentaria, promoviendo eventos tromboembólicos en los vasos fetales que surgen del desprendimiento de la placenta, la preeclampsia severa y la restricción del crecimiento intrauterino [48, 49]. En parejas con antecedentes de pérdida fetal, algunos estudios apoyan la importancia de pruebas genéticas en ambos progenitores [50].

4. REFERENCIAS

- [1] S. M. Stevens, S. C. Woller, K. A. Bauer, R. Kasthuri, M. Cushman, M. Streiff, W. Lim, and J. D. Douketis, *Journal of thrombosis and thrombolysis* **41**, 154 (2016).
- [2] A. Dossenbach-Glaninger, M. van Trotsenburg, M. Dossenbach, C. Oberkanins, A. Moritz, W. Krugluger, J. Huber, and P. Hopmeier, *Clinical Chemistry* **49**, 1081 (2003).
- [3] C. B. Coulam, D. Wallis, J. Weinstein, D. S. DasGupta, and R. S. Jeyendran, *American Journal of Reproductive Immunology* **60**, 426 (2008).
- [4] M. Satra, M. Samara, G. Wozniak, C. Tzavara, A. Kontos, V. Valotassiou, N. K. Vamvakopoulos, I. Tsougos, V. Aleporou-Marinou, G. P. Patrinos, *et al.*, *Pharmacogenomics* **12**, 195 (2011).
- [5] G. I. Yenicesu, M. Cetin, O. Ozdemir, A. Cetin, F. Ozen, C. Yenicesu, C. Yildiz, and N. Kocak, *American Journal of Reproductive Immunology* **63**, 126 (2010).
- [6] E. Previtali, P. Bucciarelli, S. M. Passamonti, and I. Martinelli, *Blood Transfus* **9**, 120 (2011).
- [7] B. Simone, V. De Stefano, E. Leoncini, J. Zacho, I. Martinelli, J. Emmerich, E. Rossi, A. R. Folsom, W. Y. Almawi, P. Y. Scarabin, *et al.*, *European journal of Epidemiology* **28**, 621 (2013).
- [8] A. Marchiori, L. Mosena, M. H. Prins, and P. Prandoni, *Haematologica* **92**, 1107 (2007).
- [9] A. O. Berg, J. Botkin, N. Calonge, D. Campos-Outcalt, J. E. Haddow, M. Hayes, C. Kaye, R. D. Klein, K. Offit, S. G. Pauker, *et al.*, *Genetics in Medicine* **13**, 67 (2011).
- [10] R. Gohil, G. Peck, and P. Sharma, *Thromb Haemost* **102**, 360 (2009).
- [11] A. L. Miranda-Vilela, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **12**, 997 (2012).
- [12] G. Ocak, C. Y. Vossen, M. Verduijn, F. W. Dekker, F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, and W. M. Lijfering, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **11**, 116 (2013).
- [13] Y. Saemundsson, S. V. Sveinsdottir, H. Svantesson, and P. J. Svensson, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* , 1 (2012).
- [14] J. Hirmerova, J. Seidlerova, and I. Subrt, *QJM* , hcu055 (2014).
- [15] R. M. Cook, M. T. Rondina, and D. J. Horton, *Annals of Pharmacotherapy* , 1060028014533304 (2014).
- [16] J. B. Segal, D. J. Brotman, A. J. Necochea, A. Emadi, L. Samal, L. M. Wilson, M. T. Crim, and E. B. Bass, *Jama* **301**, 2472 (2009).
- [17] A. Var, O. Ütük, S. Akçali, T. Şanlıdağ, B. S. Uyanik, and G. Dinç, *Molecular biology reports* **36**, 2235 (2009).
- [18] F. Pomeroy, W. Ageno, C. Serraino, V. Borretta, M. Gianni, L. Fenoglio, D. Prisco, and F. Dentali, *Thrombosis research* **134**, 84 (2014).
- [19] Z. Ye, E. H. Liu, J. Higgins, B. D. Keavney, G. Lowe, R. Collins, and J. Danesh, *The Lancet* **367**, 651 (2006).
- [20] P. Bentley, G. Peck, L. Smeeth, J. Whittaker, and P. Sharma, *PLoS ONE* **5**, e9136 (2010).
- [21] X. Qi, W. Ren, V. De Stefano, and D. Fan, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2014).
- [22] R. Tomaiuolo, C. Bellia, A. Caruso, R. Di Fiore, S. Quaranta, D. Noto, A. B. Cefalù, P. Di Micco, F. Zarrilli, G. Castaldo, *et al.*, *Journal of Translational Medicine* **10**, 235 (2012).
- [23] S. M. Bleker, M. Coppens, and S. Middeldorp, *Blood Reviews* **28**, 123 (2014).
- [24] E. B. Spector, W. W. Grody, C. J. Matteson, G. E. Palomaki, D. B. Bellissimo, D. J. Wolff, L. A. Bradley, T. W. Prior, G. Feldman, B. W. Popovich, *et al.*, *Genetics in Medicine* **7**, 444 (2005).
- [25] L. A. Bradley, G. E. Palomaki, J. Biensstock, E. Varga, and J. A. Scott, *Genetics in Medicine* **14**, 39 (2011).
- [26] M. A. Rodger, M. T. Betancourt, P. Clark, P. G. Lindqvist, D. Dizon-Townson, J. Said, U. Seligsohn, M. Carrier, O. Salomon, and I. A. Greer, *PLoS Medicine* **7**, e1000292 (2010).
- [27] U. Isaoglu, P. Ulug, I. Delibas, M. Yilmaz, Y. Kumtepe, H. Dogan, and S. Tasdemir, *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* **41**, 177 (2013).
- [28] O. Wu, L. Robertson, S. Twaddle, G. Lowe, P. Clark, M. Greaves, I. Walker, P. Langhorne, I. Brenkel, L. Regan, *et al.*, (2006).
- [29] F. Lussana, M. Coppens, M. Cattaneo, and S. Middeldorp, *Thrombosis Research* **129**, 673 (2012).
- [30] O. Ozdemir, G. I. Yenicesu, F. Silan, B. Köksal, S. Atik, F. Ozen, M. Göl, and A. Cetin, *Genetic testing and molecular biomarkers* **16**, 279 (2012).
- [31] S. Udry, F. Aranda, J. Latino, and G. Larrañaga, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **12**, 666 (2014).
- [32] L. CORIU, E. COPACIU, D. TULBURE, R. TALMACI, D. SECARA, D. CORIU, and M. CIRSTOIU, *Maedica* **9**, 351 (2014).
- [33] H. M. Phillippe, L. B. Hornsby, S. Treadway, E. M. Armstrong, and J. M. Bellone, *Journal of Pharmacy Practice* , 0897190014530390 (2014).
- [34] S. Arslan, Ş. Manduz, K. Epöztürk, O. Karahan, and I. Akkurt, *Molecular biology reports* **38**, 2395 (2011).
- [35] J. Kumar, G. Garg, A. Kumar, E. Sundaramoorthy, K. R. Sanapala, S. Ghosh, G. Karthikeyan, L. Ramakrishnan, S. Sengupta, I. G. V. Consortium, *et al.*, *Circulation: Cardiovascular Genetics* **2**, 599 (2009).
- [36] N. Fekih-Mrissa, D. Berredjeb-Benslama, A. Haggui, H. Haouala, and N. Gritlia, *Annals of Saudi medicine* **33**, 192 (2013).
- [37] L. Ghazouani, N. Abboud, N. Mtraoui, W. Zammit, F. Addad, H. Amin, W. Y. Almawi, and T. Mahjoub, *Journal of thrombosis and thrombolysis* **27**, 191 (2009).
- [38] G. Galati, U. V. Gentilucci, C. Mazzarelli, P. Gallo, R. F. Grasso, L. Stellato, A. Afeltra, and A. Picardi, *The American Journal of the Medical Sciences* **342**, 79 (2011).
- [39] L. C. Rutten-Jacobs, M. T aylor, P. Adib-Samii, V. Thijs, C. Sudlow, P. M. Rothwell, G. Boncoraglio, M. Dichgans, J. Meschia, J. Maguire, *et al.*, (2016).
- [40] P. C. Cooper, A. C. Goodeve, and N. J. Beauchamp, in *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Vol. 38 (Thieme Medical Publishers, 2012) pp. 600-612.
- [41] P. Verhoef, F. J. Kok, L. A. Kluijtmans, H. J. Blom, H. Refsum, P. M. Ueland, and D. A. Kruyssen, *Atherosclerosis* **132**, 105 (1997).
- [42] C. B. Coulam and R. Jeyendran, *Fertility and sterility* **91**, 1516 (2009).
- [43] P. R. Sousa, R. Figueira, and R. Vasconcellos, *BMJ case reports* **2012**, bcr2012006451 (2012).
- [44] F. Idali, S. Zareii, A. Mohammad-Zadeh, F. Reihany-Sabet, Z. Akbarzadeh-Pasha, H.-R. Khorram-Khorshid, A.-H. Zarnani, and M. Jeddi-Tehrani, *American Journal of Reproductive Immunology* **68**, 400 (2012).
- [45] M. Jeddi-Tehrani, R. Torabi, A. H. Zarnani, A. Mohammadzadeh, S. Arefi, H. Zeraati, M. M. Akhondi, L. Chamani-Tabriz, F. Idali, S. Emami, *et al.*, *American Journal of Reproductive Immunology* **66**, 149 (2011).
- [46] K. Singh, S. Singh, R. Raman, *et al.*, *Journal of postgraduate medicine* **56**, 267 (2010).
- [47] I. S. Weisberg, P. F. Jacques, J. Selhub, A. G. Bostom, Z. Chen, R. Curtis Ellison, J. H. Eckfeldt, and R. Rozen, *Atherosclerosis* **156**, 409 (2001).
- [48] D. Mierla, C. Szmál, D. Neagos, R. Cretu, V. Stoian, and D. Jardan, *Maedica* **7**, 222 (2012).
- [49] E. Y. Anteby, B. Musalam, A. Milwidsky, A. Blumenfeld, S. Gilis, D. Valsky, and Y. Hamani, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **113**, 31 (2004).
- [50] A. L. Tranquilli, F. Saccucci, S. R. Giannubilo, M. Cecati, L. Nocchi, S. Lorenzi, and M. Emanuelli, *Fertility and Sterility* **94**, 378 (2010).