

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ANALIZANDO MÚLTIPLES VARIANTES GENÉTICAS: INCORPORACIÓN DE PERFILES DE RIESGO A LA PRÁCTICA CLÍNICA

J. Vila<sup>1</sup>, P. Morange<sup>2</sup>, J.C. Souto<sup>3</sup>, M. Moyano<sup>4</sup>, D. Tregouet<sup>5</sup>, J. Mateo<sup>3</sup>, E. Salas<sup>4</sup>, R. Elosua<sup>1</sup>, J.M. Soria<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular (EGEC-ULEC). Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar) y CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. <sup>2</sup>Inserm UMR\_S 626, F-13385, and Université de la Méditerranée. Marseille (Francia). <sup>3</sup>Unitat d'Hemostasia i Trombosis. IIB-Sant Pau. Barcelona. <sup>4</sup>Gendiag.exc. Barcelona. <sup>5</sup>Inserm Unité Mixte de Recherche en Santé (UMR\_S) 937. Université Pierre et Marie Curie. París (Francia). <sup>6</sup>Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. IIB-Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica tiene un importante componente genético. Además de los ya clásicos FV Leiden (FVL) y G20210A Protrombina (PT), se han identificado nuevas variantes genéticas asociadas con esta patología. El objetivo de este estudio fue determinar si un conjunto de variantes genéticas seleccionado por nosotros (perfil genético) mejora la capacidad de predicción de la presencia de trombosis del FVL y PT utilizadas en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Se incluyeron dos estudios de casos (pacientes con trombosis) y controles: MARTHA (1.150 casos/801 controles) diseñado para evaluar la asociación de FVL y PT con otros factores de riesgo; y un estudio en población española: PE (249 casos/248 controles). El perfil genético analizado fue: FVL, PT, ABO, C46T (F12), A384S (SERPINC1), R67X (SERPINA10). La asociación entre las variantes genéticas y la trombosis se calculó mediante la OR ajustada por edad y sexo. La capacidad predictiva se calculó mediante el estadígrafo c (AUC-ROC) y la reclasificación (NRI, IDI) observada cuando se utilizaban el FVL-PT o cuando se utilizaba el perfil genético.

Resultados:

Tabla 1. Asociación entre las diferentes variantes y la trombosis [OR (IC 95%)] y proporción de portadores de FVL y PT comparado con portadores del perfil genético (sólo casos)						
	FVL	PT	A1	C46T	A384S	R67X
MARTHA	2,3 (1,8-2,8)	0,9 (0,7-1,1)	1,8 (1,2-2,7)	0,9 (0,6-1,4)	0,9 (0,2-3,7)	2,3 (1,2-4,6)
Casos	50,4		87,5			
	7,2 (2,8-18,9)	2,8 (1,2-6,8)	2,62 (1,8-3,8)	3,1 (1,1-8,8)	4,1 (0,5-36,9)	2,5 (0,8-8,1)
Casos	19,7		71,5			

Tabla 2. Estadígrafo c y la reclasificación, tanto el NRI (net reclassification improvement) como el IDI (integrated discrimination improvement) comparado el perfil genético con FVL y PT						
	Estadígrafo c		NRI		IDI	
	MARTHA	PE	MARTHA	PE	MARTHA	PE
FVL+PT	0,54 (0,51-0,57)	0,58 (0,56-0,62)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
FVL+PT+Resto	0,58 (0,55-0,61)	0,69 (0,64-0,73)	5,3 (-1,1-11,6);	23,4 (11,1-35,6)	1 (0,3-1,8)	5,9 (3,71-7,88)
P-value	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001

**Discusión:** Demostramos que el perfil genético seleccionado mejora significativamente la predicción del riesgo de trombosis, identificando un riesgo genético de presentar un evento tromboembólico en el 51,6% de las personas que presentaron un evento tromboembólico y que mediante el análisis del FVL y PT no tenían riesgo genético. Disponer de una metodología sencilla, rápida, específica y con un coste-eficacia ventajoso, facilitaría la incorporación del perfil genético en la práctica clínica habitual mejorando el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica.

Agradecimientos: FerrerInCode y Proyecto GALIA-Thromb (Premio 25 Aniversario de la SETH).