

CONTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO C46T DEL GEN F12 COMO FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO EN FAMILIAS CON FACTOR V LEIDEN

I. Tirado^a, J.M. Soria^a, A. Oliver^b, E. Companys^a, J. Mateo^a, C. Mordillo-Peñalba^a, I. Coll^a, C. Vallvé^a, J.C. Souto^a y J. Fontcuberta^a

^aUnitat d'Hemostasis i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

^bDepartament d'Hematologia. Fundació Puigvert. Barcelona.

Introducción: Como resultado del proyecto GAIT y de un estudio caso/control reportamos que el polimorfismo C46T del gen F12 es un factor de riesgo trombótico en población española. Teniendo en cuenta que la trombofilia se considera como una enfermedad compleja ocasionada por el efecto de uno o más genes. El objetivo de este estudio fue analizar la contribución del polimorfismo C46T al riesgo trombótico de individuos pertenecientes a 33 familias portadores del Factor V Leiden (FVL).

Métodos: Se incluyeron 225 individuos pertenecientes a 33 familias portadoras del FVL. Estas familias, seleccionadas a partir de un paciente con trombosis venosa, no presentaban ninguna de las siguientes alteraciones de la hemostasia: deficiencia en antitrombina, PC o PS, ni la mutación PT20210A. El polimorfismo C46T del gen del F12 se analizó mediante PCR a tiempo real con una sonda fluorescente específica de alelo, usando el LightCycler (Roche). Se realizó un análisis de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de trombosis y un análisis de regresión de Cox para calcular el riesgo trombótico (expresado como *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza de-95% IC-, ajustado por sexo). En los análisis se excluyeron los individuos homocigotos del FVL para evitar una sobreestimación del riesgo

Resultados: En las familias estudiadas se observó un incremento del riesgo de trombosis en los individuos que asociaban la mutación FVL y el polimorfismo C46T en heterocigosis (OR ajustado 8,4 95% IC: 2,2-31,4) respecto a individuos con la mutación FVL aislada (OR ajustado 4,02 95% IC: 1,11-14,5). Pese al bajo número de individuos homocigotos T/T para el polimorfismo C46T, también se observaba una tendencia de incremento de riesgo de trombosis cuando además son portadores del FVL. Es importante destacar que los individuos con FVL, mostraban una probabilidad del 50% de estar libre de trombosis a la edad de 56 años, respecto a los individuos con FVL y heterocigotos para el polimorfismo C46T que era a la edad de 49 años, y respecto a los individuos con FVL y homocigotos para el polimorfismo C46T que era a la edad de 40 años. El análisis de las curvas de supervivencia mostró un resultado significativo al comparar las curvas de los pacientes portadores del FVL con presencia o no en heterocigosis del polimorfismo C46T del gen F12 ($p < 0,04$).

Conclusiones: En el caso de familias con trombosis venosa y la mutación FVL la asociación del polimorfismo C46T incrementa el riesgo trombótico. Además, en estos pacientes se observa un descenso gradual de la edad en la que presentan la primera trombosis, tanto si son heterocigotos como homocigotos para el polimorfismo C46T. Estos resultados confirman al polimorfismo C46T en el gen del F12 como un factor genético de riesgo trombótico.