



PANEL RIESGO TROMBÓTICO POR PCR

Nueva prueba molecular para evaluación del riesgo trombótico.

Referencia pone a disposición la prueba **PANEL RIESGO TROMBOTICO POR PCR**, un ensayo molecular, basado en PCR en tiempo real, para la evaluación del riesgo trombótico mediante la detección simultánea, y en una sola muestra, de los marcadores genéticos o mutaciones (SNPs) que se muestran a continuación:

- **Factor II:** G20210A
- **Factor V:** R506Q (**Factor V Leiden** o FVL) H1299R (Haplótipo R2 o HR2) Y1702C
- **MTHFR:** C677T / A1298C

Introducción

El **tromboembolismo venoso (TEV)**, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la **embolia pulmonar (EP)**, se considera una enfermedad con carga clínica significativa. En países occidentales, la incidencia aproximada se estima entre **1 y 2 casos por cada 1,000 personas/año** (Heit, 2015; Raskob et al., 2014).

El **desequilibrio hemostático** es el mecanismo clave en el origen de todos los tipos de trombosis. En la patogénesis de la **tromboembolia venosa**, un proceso complejo y multifactorial, intervienen factores adquiridos como el envejecimiento, la obesidad, la inmovilización prolongada (reposo en cama, viajes largos y fracturas), la cirugía, el embarazo, el posparto, los anticonceptivos orales y el cáncer, en combinación con un conjunto de condiciones genéticas predisponentes. En las últimas décadas se han descrito diversas mutaciones genéticas de los factores hemostáticos que aumentan el riesgo trombótico (Kearon et al., 2016).

- Se han identificado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que, según se ha descrito, aumentan significativamente el riesgo de trombosis venosa. Por ejemplo, el SNP G20210A en el gen del factor II está asociado con un aumento de los niveles de protrombina y, por tanto, un aumento del riesgo de trombosis venosa (Pajic, 2010). Tres SNPs en el gen del factor V (R506Q, H1299R y Y1702C) son los determinantes de riesgo genéticos más importantes para la trombofilia hereditaria. La mutación R506Q (Factor V Leiden o FVL) impide que el factor V sea inactivado por la proteína C activada. La mutación H1299R (haplotipo R2 o HR2) también se asocia con una menor

respuesta a la proteína C activada, mientras que la Y1702C puede llevar a una deficiencia en la producción del factor V. La mutación H1299R está asociada con un mayor riesgo de trombosis, y algunos estudios sugieren que su combinación con la mutación del factor V de Leiden aumenta aún más el riesgo de trombosis (Pajic, 2010; Segers et al., 2007). Finalmente, se ha descrito que dos SNPs en el gen que codifica la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (C677T y A1298C), que provocan una reducción de su actividad, se considera un factor de riesgo indirecto. Su impacto, aunque más leve, depende del contexto nutricional y genético (Bauduer & Lacombe, 2005).

- La identificación temprana de individuos con alto riesgo es fundamental para implementar y optimizar estrategias de tratamiento y prevención. En este marco, disponer de una prueba molecular que aporte información adicional al análisis clínico tradicional puede marcar la diferencia en la evaluación individual del riesgo, lo que contribuye a una mayor personalización del manejo clínico (Kearon et al., 2016).

Desafíos

- **Identificación de riesgo no evidente:** Pacientes que no presentan los factores clínicos clásicos (cirugía reciente, inmovilización prolongada, etc.) pero que tienen un sustrato de riesgo genético o molecular que no ha sido evaluado.
- **Estratificación más precisa del riesgo:** Los modelos clínicos actuales agrupan pacientes en categorías de riesgo generales (alto / medio / bajo) y pueden no captar bien la heterogeneidad individual ya que muchos de estos modelos tienen una exactitud subóptima (Pandor et al., 2021).
- **Optimización de las estrategias terapéuticas y profilácticas:** En situación de profilaxis (por ejemplo, en hospitalizados, cirugía, cáncer), conocer el nivel de riesgo permite optimizar el uso de anticoagulantes y de medidas mecánicas que reducen el riesgo de sangrado.

- Toma de decisiones en escenarios complejos:** Pacientes con antecedentes de TEV sin factor desencadenante claro ("idiopático"), con historia familiar, con cáncer, embarazo, tratamientos hormonales, etc., en quienes la decisión sobre duración del tratamiento anticoagulante o la necesidad de pruebas adicionales puede ser difícil.

¿Por qué una prueba molecular qPCR?

Hoy en día, la evaluación del riesgo de TEV se apoya fundamentalmente en factores clínicos o adquiridos (inmovilización, cirugía, cáncer, historia previa, edad, obesidad, etc.). Sin embargo:

- Los modelos clínicos existentes tienen exactitud limitada:** Por ejemplo, una revisión reciente muestra que los modelos de evaluación de riesgo para pacientes hospitalizados muestran una sensibilidad/especificidad modesta y un alto riesgo de sesgo.
- La genética y otros biomarcadores emergentes pueden añadir valor predictivo:** Por ejemplo, el FVL y la mutación G20210A del factor II contribuyen al riesgo del TEV.
- Detección directa de los factores de riesgo genéticos.**

Impacto clínico y beneficios para el paciente

- Estratificar el riesgo:** La detección de solo un SNP, por ejemplo, el FVL, comunica menor riesgo trombótico que las combinaciones sinérgicas FVL + FII G20210A ± MTHFR.
- Personalizar estrategias de prevención y tratamiento:** Mediante la integración de la genética con factores adquiridos.
- Potencial reducción de eventos tromboembólicos y sus complicaciones:** Menor morbilidad, mortalidad y hospitalizaciones.
- Mejorar el uso de los recursos clínicos:** Al dirigir la profilaxis o monitorización solo a los que realmente lo necesitan, se reduce exposición innecesaria a anticoagulantes y al su riesgo de sangrado.
- Aportar información pronóstica y familiar:** Útil para asesoramiento genético.

Tipo de muestra y condiciones de estabilidad

Tipo de muestra	Temperatura	Estabilidad
Sangre completa con EDTA	2 °C a 30 °C	24 h
	2 °C a 8 °C	72 h
	≤ -18 °C	6 semanas
	-70 °C	Tiempo indefinido

Nota: Los tiempos de estabilidad cuentan desde la colección de la muestra hasta la ejecución de la prueba.

Bibliografía de consulta

Bauduer, F., & Lacombe, D. (2005). Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86(1-2), 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.04.002>.

Heit, J. A. (2015). Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*, 12(8), 464-474. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>.

Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.

Pajic, T. (2010). Factor V Leiden and FII 20210 testing in thromboembolic disorders. *Clin Chem Lab Med*, 48 Suppl 1, S79-87. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.372>.

Pandor, A., Tonkins, M., Goodacre, S., Sworn, K., Clowes, M., Griffin, X. L., Holland, M., Hunt, B. J., De Wit, K., & Horner, D. (2021). Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open*, 11(7), e045672. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045672>.

Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., Hylek, E. M., Kakkar, A., Konstantinides, S. V., McCumber, M., Ozaki, Y., Wendelboe, A., Weitz, J. I., & Day, I. S. C. f. W. T. (2014). Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(11), 2363-2371. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304488>.

Segers, K., Dahlback, B., & Nicolaes, G. A. (2007). Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*, 98(3), 530-542.