

VARIABILIDAD POLIMÓRFICA EN EL SISTEMA HEMOSTÁTICO: EFECTO EN TROMBOSIS, HEMORRAGIA Y FARMACOGENÉTICA

J. CORRAL, R. GONZÁLEZ-CONEJERO Y V. VICENTE
Centro Regional de Hemodonación-Universidad de Murcia.
Murcia.

Introducción

Las estrategias moleculares clásicas fueron útiles en la identificación de mutaciones responsables de enfermedades monogénicas, poco frecuentes, y con patrón de herencia mendeliano. Pero estos sistemas no han funcionado en la caracterización molecular de enfermedades complejas y mucho más comunes, como la enfermedad tromboembólica, la diabetes o los trastornos neurológicos. También hay un componente genético en ellas, pero a diferencia de las enfermedades monogénicas, las variaciones genéticas comunes, los polimorfismos (que tienen aisladamente un efecto funcional pequeño o moderado) van a tener más peso en la susceptibilidad genética para desarrollar estas enfermedades que mutaciones raras (con efecto fisiológico relevante)¹.

El polimorfismo es consecuencia directa de la variación en la secuencia del ADN que se origina por los errores en la replicación y reparación del ADN. Si el cambio originado se mantiene evolutivamente, y alcanza una prevalencia en la población superior al 1 %, pasa de ser considerado como una mutación, a ser un polimorfismo. Más del 90 % de los polimorfismos son sustituciones de un nucleótido por otro, por lo que se denominan SNP (*"single nucleotide polymorphism"*). Los otros polimorfismos son pequeñas inserciones o deleciones de una a varias decenas de nucleótidos. El interés por los SNP ha sido enorme en los últimos años, con varios grupos industriales, consorcios industrial-académico, y campañas financiadas por gobiernos, cuyo objetivo ha sido y es la identificación del mayor número posible de SNP. Así, el número de SPN descritos pasa de varios miles hace escasamente cinco años, a los actuales 2,6 millones incluidos en diferentes bases de datos. Se considera que puede haber en torno a un polimorfismo cada 1.000 pb, y un número total que se acerca a los 10 millones². La mayoría de los polimorfismos se localizan en regiones poco trascendentes de los genes y no afectan la función del gen o de la proteína que codifica. Estos cambios se denominan silenciosos o neutrales, y son de enorme utilidad en estudios de *scanning* del genoma, pues sirven como excelentes marcadores debido a su abundancia, su elevada frecuencia, su distribución por todo el genoma, y a que son muy sencillos de identificar empleando técnicas de *"microarray"* que per-

miten genotipar miles de SNP en poco tiempo y con costes relativamente bajos. Pero en esta revisión, nos vamos a centrar en aquellos polimorfismos que, localizados en regiones reguladoras o codificantes, afectan los procesos de transcripción, estabilidad del ARN, traducción, procesos postraduccionales, estabilidad, estructura o función de la proteína. Son los llamados polimorfismos funcionales. Y nos centraremos en aquellos polimorfismos funcionales relacionados con el sistema hemostático, analizando tres aspectos en los que estos polimorfismos pueden jugar un importante papel: su relación con la enfermedad tromboembólica, su origen evolutivo (relacionado con su importancia en trastornos hemorrágicos) y su posible relación con la farmacogenética hemostática.

Polimorfismos y enfermedad tromboembólica

La enfermedad tromboembólica es la principal causa de morbimortalidad, especialmente en sociedades occidentales. Es una enfermedad compleja donde la diversidad genética podría explicar la diversidad fenotípica. Pero es más, la hipótesis que nos planteamos: que un polimorfismo capaz de modificar los niveles o la función de proteínas hemostáticas pudiera desequilibrar el balance hemostático (tan finamente regulado, y por tanto tan sensible), y de esta forma determinar la existencia de un estado protrombótico, ha sido avalada con la incuestionable asociación de dos polimorfismos, el FVL y la PT 20210A, con un mayor riesgo de sufrir trombosis venosa. Desde entonces numerosos grupos nos hemos implicado en la identificación y caracterización de nuevos polimorfismos funcionales en hemostasia, y fundamentalmente en buscar la posible asociación de estos polimorfismos con el riesgo trombótico.

Observando la complejidad del sistema hemostático, comprenderemos que el número de polimorfismos funcionales asociados a proteínas procoagulantes anticoagulantes, profibrinolíticas, antifibrinolíticas y proteínas plaquetarias no haya parado de crecer desde el descubrimiento del FVL. En la tabla 1 se resumen los principales polimorfismos analizados hasta el momento, indicando el efecto funcional asociado.

Mucho mayor es el número de artículos que investigan la asociación de polimorfismos hemostáticos con la enfermedad tromboembólica. Simplemente citar estos trabajos es tarea compleja no sólo por la abundancia (introduciendo las palabras *polymorphism & thrombosis* en la base de datos bibliográficos "pubmed", se obtienen más de 550 artículos), sino por la heterogeneidad que existe entre los diferentes estudios:

1. Diferencias en el fenotipo clínico considerado para la inclusión de pacientes (*"end point"*) o diferencias en la selección de pacientes. No es lo mismo

Tabla 1. Polimorfismos hemostáticos más relevantes

Polimorfismo	Fenotipo	Relación del fenotipo con la enfermedad tromboembólica	Asociación del polimorfismo con la enfermedad tromboembólica
vWF-1185G/A-1051A/G	↑ Niveles vWF	Clara con TA	Pocos estudios. Sugerente TA
Fo β -455G/A	↑ Niveles	Clara con TV y TA	Inconsistente/Muy débil
Fo β T313A	≠ Estruct. Coágulo?	Desconocido	Inconsistente
FII 20210A	↑ Niveles	Clara con TV, no con TA	Clara con TV. Inconsistencia/Muy débil TA
FV Leiden	R-PCA	Clara con TV, no con TA	Clara con TV. Inconsistencia/Muy débil TA
FV HR2	Ligera R-PCA	Asociación con TV	Modula riesgo del FV Leiden en TV
FVII ins-323/Q353	↓ Niveles	Posible	Inconsistencia/Muy débil
FX promotor	Desconocido	Desconocido	Pocos estudios
FXII 46C/T	↑ Niveles	Posible	Pocos estudios
FXIII V34L	↑ Activación	Posible	Inconsistencia/Muy débil
tPA Alu ins	↑ Niveles ?	Paradójico	Inconsistente
PAI-1 -675 4G/5G	↑ Niveles ?	Posible	Inconsistencia/Muy débil
TFPI diferentes pols	Desconocido	Desconocido	Pocos estudios
GPIa 807C/T	↑ Niveles	Posible	Inconsistencia/Muy débil
GPIIIa P33L	HPA-1	Desconocido	Inconsistencia/Muy débil
GPIbα VNTRB/M145	HPA-2/tamaño	Desconocido	Inconsistencia/Muy débil
GPIbα -5 C/T	Inconsistente	Desconocido	Inconsistencia/Muy débil
EPCR 23pb rep	No expresión	Desconocido	Poco estudiado. Sugerente TA
TM A455T	Desconocido	Desconocido	Inconsistente
TM A25T	Desconocido	Desconocido	Poco estudiado. Sugerente TA
MTHFR C677T	↑ Niveles Ho	Clara con TA	Inconsistencia/Muy débil

EPCR: receptor endotelial de proteína C; TM: trombomodulina; Fo: fibrinógeno; TFPI: inhibidor de la ruta del factor tisular; GP: glucoproteína; tPA: activador tisular del plasminógeno; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; Ho: homocisteína; TV: trombosis venosa; TA: trombosis arterial; Ins: inserción; Pol: polimorfismos; Pb: pares de bases.

seleccionar pacientes con enfermedad cerebrovascular, que con ictus; supervivientes del evento trombótico, que autopsias de pacientes fallecidos; enfermos seleccionados como pacientes jóvenes, mujeres, diabéticos, etc., que pacientes consecutivos no seleccionados.

2. Diferentes criterios en la selección de controles.

3. Estudio de poblaciones distintas, que pueden presentar diferencias en la prevalencia tanto de los polimorfismos, como de otros factores de riesgo trombótico.

4. El propio sesgo de publicación ya que resultados positivos, incluso obtenidos con pocos pacientes, se aceptan más fácilmente que negativos de muestras mayores.

Por todo ello, son difíciles las interpretaciones generales de los estudios realizados. Pero además, los resultados son ciertamente contradictorios, con estudios que muestran asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo y el fenotipo clínico, y otros que no encuentran tal asociación (fig. 1). Así, a pesar de que para muchos polimorfismos (Foβ, FV, FII, FVII, PAI-1, GPIIIa) se han realizado más de 30 estudios independientes en diferentes patologías trombóticas incluyendo en su conjunto más de 10.000 pacientes y 10.000 controles, es arriesgado siquiera sugerir el efecto de la mayoría de estos polimorfismos en el riesgo trombótico. Obviamente, se han realizado diferentes metaanálisis y revisiones que evalúan toda la información de forma global,

con mayor fuerza estadística por el número de pacientes y controles que incluyen. Los resultados de estos estudios se esquematizan en la figura 1, y sugieren que incluso para los polimorfismos en los que se observa un efecto estadísticamente significativo, el riesgo trombótico asociado (OR) es muy débil y apenas alcanza el valor de 1,2 (fig. 1).

En resumen, la visión general que podemos ofrecer tras 8 años de estudios en este campo, es que el efecto de cualquier polimorfismo aislado en el riesgo de sufrir enfermedades tan complejas como la enfermedad coronaria arterial posiblemente sea real, pero siempre será muy pequeño. Sin embargo, la asociación demostrada de polimorfismos con fenotipos hemostáticos, y de éstos con la clínica, hizo pensar que al menos alguno de estos polimorfismos tuviera mayor efecto trombótico (fig. 2). Pongamos un ejemplo: el aumento de los niveles de Fo (fenotipo hemostático) se asocia con elevado riesgo (OR > 10) de sufrir trastornos trombóticos (fenotipo clínico). Como el polimorfismo -455G/A del Foβ (genotipo) se asocia con mayores niveles de Fo, era esperable que este polimorfismo incrementara significativamente el riesgo de trombosis. Sin embargo, más de 20 estudios independientes muestran que el riesgo trombótico asociado a este polimorfismo es menor de 2. La explicación a esta aparente paradoja se encuentra en la tendencia que tenemos a simplificar los fenotipos complejos. El nivel de Fo en plasma también es un fenotipo complejo. Como cualquier fenotipo complejo, los polimorfismos po-

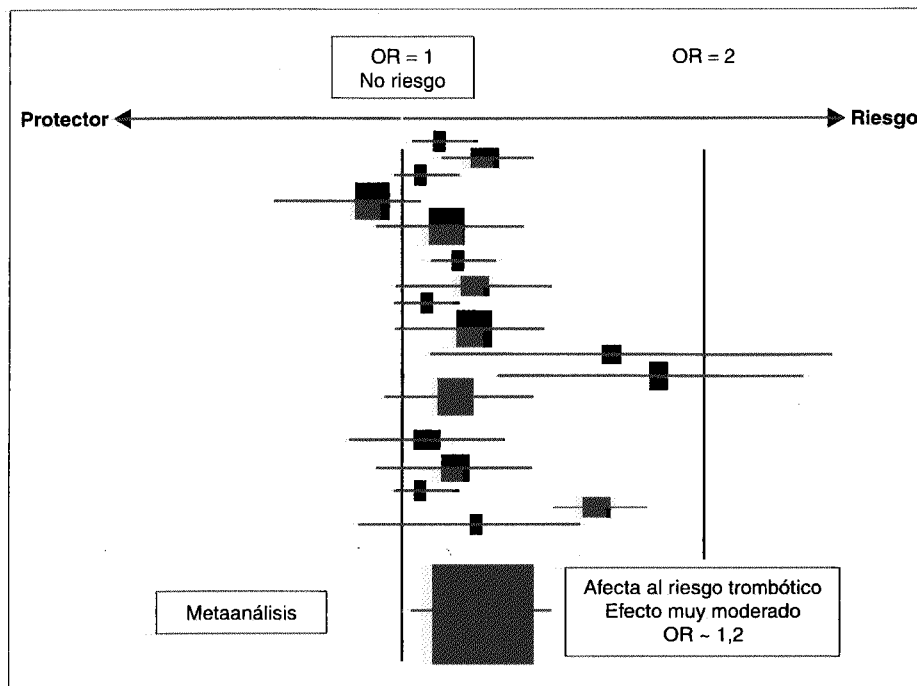


Figura 1. Representación esquemática de los resultados obtenidos en diferentes estudios del efecto de un polimorfismo hemostático funcional asociado al riesgo trombótico.

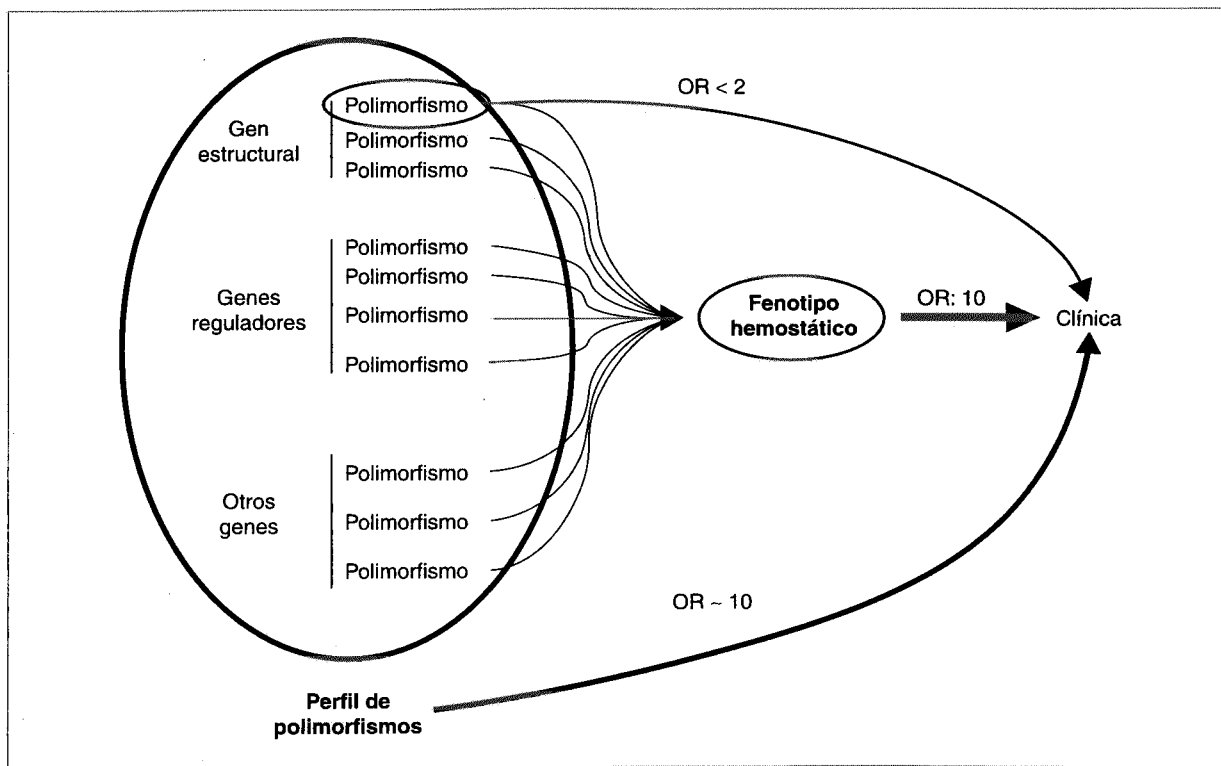


Figura 2. Efecto de un polimorfismo aislado y del perfil de polimorfismos en el fenotipo hemostático y el riesgo trombótico.

siblemente van a jugar un papel relevante en la variabilidad que observamos. Pero no es lógico que toda la variabilidad interindividual esté determinada por un solo polimorfismo localizado en el gen es-

tructural. En un mismo gen estructural pueden existir diferentes polimorfismos que ejerzan diferentes efectos sobre los niveles de la proteína. Pero además, polimorfismos en genes reguladores y otros ge-

nes también pueden influir sobre el fenotipo que consideramos. Y por supuesto, todos estos efectos pueden variar, y de hecho lo hacen, en función del ambiente en el que se encuentre el individuo (dieta, fármacos, etc.). Por ello, en términos generales, el efecto de un polimorfismo aislado sobre la variabilidad de un fenotipo hemostático será débil. Y sólo la caracterización de perfiles complejos de múltiples polimorfismos permitirá conocer mucho más exactamente la base genética de la variabilidad interindividual, del fenotipo hemostático considerado, y por tanto, del riesgo trombótico (fig. 2).

De hecho, para caracterizar la base genética del riesgo trombótico, debemos considerar el efecto de la variabilidad polimórfica en su conjunto, sin restringirnos a un fenotipo hemostático, incluyendo la mayor cantidad posible de factores relacionados con el riesgo trombótico. De esta forma, podremos identificar genotipos específicos con OR superiores a 30, y cuantificar con mucha más precisión el riesgo trombótico de cada individuo, para establecer los mecanismos preventivos adecuados que eviten el desarrollo de episodios trombóticos:

1. Evitando la coexistencia de factores protrombóticos ambientales (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, tabaquismo, etc.).
2. Estableciendo tratamientos profilácticos adecuados ante situaciones de riesgo trombótico comunes (embarazo, operaciones, inmovilización, obesidad, diabetes, etc.).
3. Prescribiendo el tratamiento adecuado para evitar la trombosis.

El enorme desarrollo tecnológico en el campo de la genética molecular nos permite aventurar que en pocos años dispondremos de métodos diagnósticos del estilo de "microarrays" que sean operativos (reproducibles, sencillos y con bajo coste) para la identificación de perfiles genéticos protrombóticos.

Polimorfismos desfavorables: ¿significado evolutivo?

Hemos visto que la mayoría de los polimorfismos hemostáticos tiene un efecto suave sobre el riesgo trombótico, aunque otros como el FVL y la PT 20210 tienen un efecto más significativo. De esta forma, al aceptar la asociación de un polimorfismo con riesgo trombótico, surge la necesidad de explicar por qué una mutación deletérea, potencialmente dañina como el FVL, llega a estar presente en más de 50 millones de caucásicos (4% de la población española y 12% en la población del norte de Europa). Una posibilidad, válida en muchos casos, es que estos cambios sean casi neutrales y apenas tengan efecto en la hemostasia, entre otras razones, por la existencia de redundancias (diferentes proteínas que realizan funciones similares). Alternativamente, una presión evolutiva podría seleccionar los cambios

genéticos si aportan alguna ventaja funcional o vital. Pero ¿qué ventajas evolutivas pueden tener los polimorfismos protrombóticos? Obviamente, en la sociedad occidental actual estos polimorfismos parecen desfavorables. Pero si los problemas hemorrágicos se asociaran con mayor morbimortalidad que los trombóticos, o simplemente hubiese mayor riesgo hemorrágico que trombótico, cualquier cambio genético protrombótico que ocurriese en esa población podría ser protector. De hecho, las características de la sociedad hace 30.000 años, cuando se estima que surgen el FVL y la PT 20210A, son muy diferentes a las de la sociedad occidental reciente (desde 1950): la expectativa de vida era muy baja (menos de 45 años, por lo que el riesgo trombótico era mínimo) y las condiciones higiénicas, sanitarias y nutritivas hacían del menor trastorno hemorrágico (elevado por el tipo de vida rural y bélico) un riesgo vital. En aquellas condiciones, cualquier cambio protrombótico moderado aportaría más beneficios que problemas, y podría ser seleccionado (durante más de 20.000 años) para alcanzar la frecuencia actual.

De hecho, varios estudios recientes sugieren que este efecto protector de polimorfismos protrombóticos en situaciones de sangrado pudiera seguir siendo operativo en nuestros días, apoyando esta teoría evolutiva. El primer trabajo aparece en 1998 y sugiere que el FVL reduce la pérdida de sangre durante el parto³. Muy recientemente, se demuestra el efecto beneficioso del FVL en la pérdida de sangre durante la menstruación⁴. Se ha estimado que la combinación de anemia con hemorragias obstétricas pudiera ser causa de más de la mitad de las muertes de mujeres a lo largo de la historia. Por ello, la aparición de un cambio genético como el FVL, que ocasione un estado protrombótico moderado, podría elevar las posibilidades de supervivencia del portador. Y no es difícil especular que si este efecto protector fuese más importante en las mujeres fértiles, podría asociarse a una rápida expansión del cambio genético en la población.

Posteriormente, nuestro grupo ha identificado un papel protector del FVL y PT en pacientes con hemorragia cerebral⁵. Datos recientes apoyan nuestros resultados sugiriendo un efecto de estos polimorfismos con la severidad de la hemorragia⁶. Además, varios trabajos sugieren que el FVL y la PT también podrían proteger contra el sangrado en hemofílicos^{7,8}. La relación de otros polimorfismos protrombóticos con ventajas en situaciones hemorrágicas se extienden al cambio 807C/T del receptor plaquetario de colágeno GPIa y la enfermedad von Willebrand⁹, y al polimorfismo V34L del FXIII con hemorragia cerebral¹⁰. Es importante remarcar que el efecto de estos polimorfismos parece opuesto en el riesgo trombótico y hemorrágico.

El efecto beneficioso del polimorfismo también podría explicarse por las consecuencias positivas que pudiera tener en otros sistemas. Por ejemplo, el

genotipo homocigoto 677 T/T de la MTHFR, asociado con riesgo trombotico por el estado de hiper-homocisteinemia que determina, confiere protección contra el cáncer de colon y la leucemia linfática aguda. Este efecto podría explicarse porque el exceso de 5,10-MTHF asociado a este polimorfismo impide la incorporación del dUMP al ADN y por lo tanto reduce el riesgo de ruptura de la doble hélice del ADN¹¹. Muy recientemente se ha sugerido una nueva situación en la que el FVL pudiera jugar un papel beneficioso: la implantación del embrión parece ser más eficiente en los portadores del FVL¹².

Finalmente, la propia diferencia en la prevalencia de estos polimorfismos en diferentes poblaciones es otro dato más que sugiere la existencia de una fuerza de selección que afecta a estos cambios genéticos. La intensidad del efecto protector de un polimorfismo depende de las características (genéticas y ambientales) de cada población. Por tanto, la presión evolutiva puede ser diferente en cada población, y estas diferencias reflejarse en variaciones significativas en la frecuencia del cambio genético.

Polimorfismos y farmacogenética

La mayoría de los medicamentos presentan una gran variabilidad interindividual tanto en su eficacia como en su toxicidad. La farmacogenética es la disciplina, de reciente aparición, que estudia la influencia genética en la respuesta farmacológica, tanto para prevenir los efectos adversos de drogas (que causan un daño estimado sólo en EE.UU. de unos 4.000 millones de dólares), como la elección apropiada del tratamiento más eficiente para cada paciente. Los perfiles de eficacia y toxicidad de una terapia podrían ser sustancialmente mejorados si se tuvieran en cuenta las variaciones genéticas que pueden influenciarlos. De nuevo nos encontramos con un fenotipo complejo en el que intervienen múltiples factores, entre ellos diversos elementos genéticos, y por supuesto de nuevo la variabilidad interindividual que confieren los polimorfismos. Para muchos medicamentos, estas diferencias interindividuales se han identificado, al menos en parte, asociadas a polimorfismos localizados en genes que codifican enzimas de la ruta de metabolización del fármaco, transportadores de la droga, y/o las dianas de los propios fármacos. Y a pesar de ser un campo relativamente nuevo, ya hay múltiples ejemplos del efecto de diferentes SNP en farmacogenética^{13,14}.

Nuestro interés se centra en responder a si los polimorfismos funcionales hemostáticos que hemos comentado anteriormente pudieran tener implicaciones farmacogenéticas. Llama la atención que esta posibilidad no haya sido muy estudiada, especialmente cuando tal asociación ya ha sido sugerida para tres polimorfismos:

1. Diferentes estudios han demostrado que el cambio MTHFR C677T, asociado con el nivel de ho-

mocisteína, afecta significativamente a las terapias que intentan reducir los niveles de homocisteína (mediante suplemento de ácido fólico o MTHF): estas terapias son mucho más eficaces en sujetos con genotipo homocigoto T/T que en C/T o C/C¹⁵.

2. Los polimorfismos del citocromo P450 se han asociado con el efecto de la terapia anticoagulante, especialmente con warfarina. Se ha sugerido que pacientes homocigotos CYP2C9*3 y heterocigotos CYP2C9*1/*3 metabolizan la warfarina S más lentamente (90 y 60%) que los homocigotos CYP2C9*1. Por tanto, pacientes con estos genotipos requerirían menor dosis de anticoagulante, o tendrían mayor riesgo hemorrágico¹⁶.

3. Aunque existe una fuerte controversia sobre el efecto del polimorfismo PIA² de la GPIIIa plaquetaria en el riesgo trombotico, recientes estudios parecen demostrar con bastante solidez la importancia que este cambio genético puede tener en la eficacia del tratamiento con diferentes drogas antiagregantes:

- Portadores del alelo PIA² parecen más resistentes a la acción antitrombotica de la aspirina¹⁷.

- La terapia antiagregante con anticuerpos monoclonales contra el complejo IIb/IIIa (abciximab) parece ser menos eficiente en pacientes¹⁸ que tengan un alelo PIA².

- Por contra, las estatinas consiguen una mayor reducción de reestenosis tras implante de un *stent* coronario¹⁹ en los pacientes portadores del alelo PIA².

- Finalmente, antagonistas del complejo IIb/IIIa, como el orbofibán, no reducen el riesgo de presentar episodios isquémicos coronarios, sino que en los portadores del alelo PIA² el riesgo aumenta significativamente²⁰.

Con estos resultados es esperable que otros polimorfismos hemostáticos funcionales puedan participar en la variabilidad interindividual que observamos en diferentes terapias empleadas en hematología. Nuestro grupo tiene resultados preliminares que sugieren una influencia de los polimorfismos del FVII (asociados con los niveles de esta proteína vitamina K dependiente) y el tratamiento anticoagulante oral. Igualmente, en un estudio reciente hemos observado que en pacientes con infarto agudo de miocardio el polimorfismo V34L del FXIII puede modular la eficacia del tratamiento trombotico²¹.

Conclusiones

Los genes que codifican proteínas del sistema hemostático, como la mayoría de genes, presentan una considerable variabilidad, que se manifiesta en forma de polimorfismos. Un alto porcentaje de los polimorfismos van a ser neutros o silenciosos, pero existen bastantes polimorfismos funcionales, que afectan los niveles o la función de las proteínas. El sistema hemostático se caracteriza por el delicado

equilibrio entre la respuesta procoagulante y el control anticoagulante. Por ello, pequeños cambios polimorfos funcionales que afecten a estas proteínas pueden tener un efecto, más o menos significativo, en el funcionamiento global del sistema. De esta forma, no sorprende que estos polimorfismos jueguen un papel (posiblemente opuesto) en el riesgo de sufrir los trastornos asociados a desequilibrios del sistema hemostático: trombosis y hemorragia. Dadas las características de la sociedad occidental desde su origen hasta hace escasamente 50 años, cualquier cambio protrombótico moderado que surgiese aportaría ventajas evolutivas que le permitirían mantenerse en la población por mecanismos de selección natural. El cambio dramático e instantáneo (evolutivamente hablando) que han experimentado las condiciones y la expectativa de vida en nuestra sociedad puede explicar que las variaciones teóricamente protectoras antihemorragia (característica vigente en nuestros días cuando existe dicha situación de riesgo) se transformen en modificaciones genéticas de riesgo trombótico, por la mayor incidencia e importancia de las situaciones de riesgo trombótico en la actualidad. No obstante, la mayoría de estos cambios van a tener un efecto muy moderado, casi inapreciable, sobre el riesgo trombótico, por tratarse de una enfermedad compleja en la que intervienen multitud de factores. Por ello, sólo la caracterización de complejos perfiles genéticos permitirá identificar haplotipos específicos, genotipos complejos que se asocien con un elevado riesgo trombótico.

Finalmente, dado que estos cambios modifican el equilibrio hemostático, es razonable suponer que puedan tener un efecto sobre cualquier terapia que afecte dicho equilibrio hemostático, o sobre las propias proteínas hemostáticas, y por tanto, puedan ser considerados en estudios de farmacogenética.

Agradecimientos

Los Dres. Corral y González-Conejero son Contratados de Investigación en la Universidad de Murcia por el programa Ramón y Cajal. Este estudio ha sido financiado por proyectos FIS 99/1091 y FIS 00/0328.

Bibliografía

- Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994;265:2037-48.
- Lai E. Application of SNP technologies in medicine: lessons learned and future challenges. *Genome Res* 2001;11:927-9.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss—a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998;79:69-73.
- Lindqvist PG, Zoller B, Dahlback B. Improved hemoglobin status and reduced menstrual blood loss among female carriers of factor V Leiden—an evolutionary advantage? *Thromb Haemost* 2001;86:1122-3.
- Corral J, Iniesta JA, Gonzalez-Conejero R, Villalon M, Vicente V. Polymorphisms of clotting factors modify the risk for primary intracranial hemorrhage. *Blood* 2001;97:2979-82.
- Gopel W, Gortner L, Kohlmann T, Schultz C, Moller J. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatr* 2001;90:1021-4.
- Escuriola Ettingshausen C, Halimeh S, Kurnik K, et al. Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependent on the presence of prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost* 2001;85:218-20.
- Tizzano EF, Soria JM, Coll I, Guzman B, Cornet M, Altisent C, et al. The prothrombin 20210A allele influences clinical manifestations of hemophilia A in patients with intron 22 inversion and without inhibitors. *Haematologica* 2002;87:279-85.
- Di Paola J, Federici AB, Mannucci PM, Canciani MT, Krizik M, Kunicki TJ, et al. Low platelet alpha2beta1 levels in type I von Willebrand disease correlate with impaired platelet function in a high shear stress system. *Blood* 1999;93:3578-82.
- Gemmati D, Serino ML, Ongaro A, Tognazzo S, Moratelli S, Resca R, et al. A common mutation in the gene for coagulation factor XIII-A (VAL34Leu): a risk factor for primary intracerebral hemorrhage is protective against atherothrombotic diseases. *Am J Hematol* 2001;67:183-8.
- Seligsohn U. Deleterious and protective effects of genetic polymorphisms in thrombosis and haemostasis. XVIII Congress ISTH. SY123. Paris, 2001.
- Gopel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Moller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet* 2001;358:1238-9.
- Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Gene* 2001;2:9-39.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286:2270-9.
- Fohr IP, Prinz-Langenohl R, Bronstrup A, Bohlmann AM, Nau H, Berthold HK, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase genotype determines the plasma homocysteine-lowering effect of supplementation with 5-methyltetrahydrofolate or folic acid in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:275-82.
- Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:587-603.
- Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD, Pham DM, Goldschmidt-Clermont PJ. PIA2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet* 1998;351:1253.
- Wheeler GL, Braden GA, Bray PF, Marciniak SJ, Mascelli MA, Sane DC. Reduced inhibition by abciximab in platelets with the PIA2 polymorphism. *Am Heart J* 2002;143:76-82.
- Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Dimmeler S, Auch-Schwell W, et al. Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carriers of the P1(A2) allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001;22:587-95.
- O'Connor FF, Shields DC, Fitzgerald A, Cannon CP, Braunwald E, Fitzgerald DJ. Genetic variation in glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a determinant of the responses to an oral GPIIb/IIIa antagonist in patients with unstable coronary syndromes. *Blood* 2001;98:3256-60.
- Roldán V, Corral J, Marin F, Rivera J, Vicente V. Effect of Factor XIII-Val34Leu polymorphism on thrombolytic therapy in premature myocardial infarction. *Thromb Haemost* (En Prensa).

TROMBOFILIA COMO ENFERMEDAD COMPLEJA

J.M. SORIA, J.C. SOUTO Y J. FONTCUBERTA

Unitat d'Homeostàsia i Trombosi. Departament d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción

La trombosis tiene un papel crucial en la patogénesis y es el principal factor responsable del desenlace fatal del infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y el tromboembolismo venoso, genéricamente descritos como enfermedad cardiovascular^{1,2}.

Aunque se desconoce la prevalencia exacta de esta enfermedad, datos prospectivos y retrospectivos³ sugieren que, incluyendo las condiciones trombóticas no diagnosticadas, la prevalencia de esta enfermedad es superior al 10%, constituyendo la primera causa de mortalidad y morbilidad en la sociedad occidental, donde esta patología puede llegar a ser res-