



Informe genético

Trombofilias hereditarias

Identificación de variantes genéticas hereditarias asociadas a problemas de fertilidad

* IMPORTANTE: ESTOS RESULTADOS NO CONSTITUYEN UN DIAGNÓSTICO - Research Use Only (RUO). El fenotipo y las características de cada individuo son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Estos resultados están destinados a su uso por investigadores y profesionales, basados en una búsqueda sencilla ("simple search") en el archivo genético de la muestra para las variantes genéticas reportadas. No debe utilizarse con propósitos de prevención, diagnóstico o tratamiento de condiciones médicas. Para una adecuada interpretación de estos resultados y una comprensión integral de sus posibles implicaciones, se recomienda la consulta con un profesional de la salud.

** N-GENE no garantiza la precisión o fiabilidad de los genotipos si estos han sido importados de un archivo RAW. N-GENE no se hace responsable de posibles errores o inexactitudes del informe que pudieran derivarse de emplear los resultados de un archivo externo.

Trombofilias hereditarias y embarazo

¿Qué son las trombofilias hereditarias?

La trombofilia es una **condición que aumenta el riesgo de presentar coágulos sanguíneos**. Hablamos de trombofilia hereditaria cuando el riesgo aumentado a padecer trombos se debe a defectos congénitos. Aunque no todas las personas con trombofilias hereditarias presentan problemas, es importante consultar con un especialista en hematología para evaluar el inicio de un tratamiento farmacológico anticoagulante y prevenir así la formación de trombos y reducir la probabilidad complicaciones durante el embarazo.

En caso de combinar las variantes genéticas con factores adquiridos, el riesgo de desarrollar trombos aumenta significativamente. Entre los **factores de riesgo externos** encontramos el uso de estrógenos (anticonceptivos orales o terapia hormonal), cirugía, embarazo, inmovilización prolongada, obesidad y tabaquismo.

¿Cómo afectan a nuestro organismo?

Dependiendo del gen que contenga la variante genética afectará al organismo de una forma u otra:

- **Factor V de Leiden:** En condiciones normales, el factor V participa en la formación de coágulos tras una lesión. Una vez que el coágulo ha cumplido su función, otra proteína del cuerpo (proteína C activada) actúa como freno para detener la coagulación desactivando el factor V. En caso de presentar el factor V de Leiden, la **resistencia a la acción de la proteína C activada será mayor**. Como resultado, la coagulación continuará más tiempo de lo necesario, aumentando el riesgo de que se formen coágulos anómalos.
- **Factor II (protrombina):** Gracias a la cascada de coagulación la protrombina se convierte en trombina, proteína que juega un papel crucial en el proceso de coagulación de la sangre. La variante genética del *factor II*, está asociada con un **aumento de la concentración de protrombina** en la sangre. Más protrombina significa más trombina disponible, favoreciendo la hipercoagulabilidad.
- **MTHFR:** El gen *MTHFR* tiene una función clave en la degradación de la **homocisteína**, un compuesto presente en la sangre que en niveles elevados se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. En caso de presentar variantes que disminuyen la actividad de esta enzima, el riesgo de presentar coágulos será mayor. Además, dicha enzima se encarga de **activar el ácido fólico**, vitamina esencial para el correcto desarrollo del bebé en caso de embarazo.

¿Cómo impactan en el embarazo?

Los embarazos en pacientes con trombofilias son de alto riesgo. Por ello, es necesario un control exhaustivo de la gestación. Se asocian con mayor riesgo de preeclampsia, nacimiento prematuro, bajo peso en el recién nacido, abortos o incluso embarazos que no llegan a término. Es por ello que, en el contexto de fertilidad, suele sospecharse de trombofilias hereditarias en caso de observar:

- **Fallos** en la **concepción** o implantación
- **Abortos** espontáneos, muerte fetal intrauterina o desprendimiento de la placenta tanto a nivel personal como familiar
- **Nacimiento prematuro** en embarazos anteriores
- **Preeclampsia** severa o temprana
- Antecedentes personales de **tromboembolismo**

Variantes genéticas asociadas a trombofilias hereditarias

Estudio genético molecular para el análisis de variantes genéticas asociadas a complicaciones durante la concepción y/o embarazo

Gen	Variante analizada (rsID)	Genotipo de la muestra *	Interpretación fenotípica	Frecuencia poblacional genotipo (Global Europeo América)		
MTHFR	rs1801133	AG	● Una variante de riesgo	32,7%	45,9%	52,7%
MTHFR	rs1801131	TG	● Una variante de riesgo	35,5%	42,4%	25,6%
F5	rs6025	CC	Sin variantes de riesgo	98,8%	97,8%	98%
F2	rs1799963	GG	Sin variantes de riesgo	99,3%	98,4%	97,4%

RESULTADO: Tras analizar las variantes del gen MTHFR, se han encontrado varios alelos asociados a un déficit de la actividad enzimática lo que indica una actividad enzimática ligeramente reducida. Esto se traduce en una posible disminución de la activación de la vitamina B9 (folato) y unos mayores niveles de homocisteína en sangre.

En cuanto a las variantes analizadas de los genes F5 y F2, no se detectan variantes genéticas asociadas a trombofilia hereditaria, lo que se traduce en un riesgo trombótico basal.

CONSIDERACIONES: A nivel genético se recomiendan medidas especiales basadas en el genotipo propio de un metabolismo ligeramente reducido. Valorar suplementación con folato activo, también llamado 5MTHF, vitamina B6 y B12, especialmente si hay antecedentes de infertilidad, pérdida gestacional o enfermedad cardiovascular. En este caso, la suplementación con 5MTHF en vez de con ácido fólico podría ayudar a nivelar la cantidad de homocisteína en sangre y a favorecer el desarrollo del bebé. No obstante, se recomienda realizar una analítica de los niveles de folato y homocisteína antes de tomar cualquier decisión y revisar el informe completo con un profesional de la salud.

Por otro lado, no existe trombofilia hereditaria asociada al factor V de Leiden ni del factor II. Un resultado genético negativo no excluye la posibilidad de desarrollar trombos en el futuro, especialmente si la persona se expone a factores de riesgo como inmovilidad prolongada, obesidad, o tabaquismo. No se requieren medidas antitrombóticas específicas basadas en genotipo.

* Análisis obtenido mediante el uso de la tecnología de genotipado Infinium Genotyping Array (Illumina). Datos alineados frente al genoma de referencia GRCh37 (b37) y hebra positiva (forward). La presencia de un asterisco en un resultado indica que esa variante genética ha sido imputada. La imputación en genética se refiere a la inferencia estadística de genotipos no observados (no extraídos en el análisis del laboratorio) con una fiabilidad en población europea del 98% o superior.

IMPORTANTE: Estos resultados están destinados a su uso por investigadores y profesionales, basados en una búsqueda sencilla ("simple search") en el archivo genético de la muestra para las variantes genéticas reportadas. No debe utilizarse con propósitos de prevención, diagnóstico o tratamiento de condiciones médicas. Para una adecuada interpretación de estos resultados y una comprensión integral de sus posibles implicaciones, se recomienda la consulta con un profesional de la salud.

Referencias

Justine Ryu, Joel T. Rämö, Sean J. Jurgens, Teemu Niiranen, Simone Sanna-Cherchi, Kenneth A. Bauer, Amelia Haj, Seung Hoan Choi, Aarno Palotie, Mark Daly, Patrick T. Ellinor, Pavan K. Bendapudi. Thrombosis risk in single- and double-heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A in FinnGen and the UK Biobank. *Blood* 2024 June ;6; 143 (23): 2425–2432. doi:10.1182/blood.2023023326. PMID: 38498041

Chunming Gu, Weixiang Wu, Kefeng Lai, Huan Li, Lihong Wu, Weiming Lu, Xiaolin Ruan, Mingyong Luo. Maternal pre-pregnancy BMI, MTHFR polymorphisms, and the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women from South China: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Apr; 27. doi:10.1186/s12884-023-05605-6. PMID: 37106323

Feijun Ye, Siwei Zhang, Qing Qi, Jing Zhou, Yan Du, Ling Wang. Association of MTHFR 677C>T polymorphism with pregnancy outcomes in IVF/ICSI-ET recipients with adequate synthetic folic acid supplementation. *Biosci Trends*. 2022 Sep; 17; doi: 10.5582/bst.2021.01306. PMID: 35691911

Alireza Isazadeh, Saba Hajazimian, Seyed Ali Rahmani, Milad Mohammadoo-Khorasani, Saman Samanmanesh & Samaneh Karimkhanlouei. The effects of Factor II (rs1799963) polymorphism on recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women. *Italian Journal of Laboratory Medicine*. 2017 March; 07;doi:10.1007/s13631-017-0145-y

Sylvie Bouvier, Eva Cochery-Nouvellon, Géraldine Lavigne-Lissalde, Erick Mercier, Pascale Fabbro-Peray, Jean-Pierre Balducchi, Pierre Marès, Jean-Christophe Gris. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014 Jan;16;123(3):414-21. doi: 10.1182/blood-2013-09-525014. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24200686