



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**programa único de especialidades médicas  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**CENTRO MÉDICO ABC  
EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS C677T Y  
A1298C DEL GEN DE MTHFR CON ENFERMEDAD TROMBO  
EMBÓLICA CORONARIA Y PULMONAR**

**tesis para optar por el grado de:**

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**Presenta:**

**DR. ANTONIO DE JESÚS LUGO DIMAS**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. EULO LUPI HERRERA**

**ASESORA DE TESIS:**

**DRA. MARIA ELENA SOTO LÓPEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.; 28 de Julio 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. Moisés Levinstein Jacinto**  
**Jefe de Enseñanza en la línea de servicio Cardiovascular**  
**Centro Médico ABC**

---

**Dr. Víctor M. Ángel Juárez**  
**Profesor Titular del curso de Cardiología**  
**Centro Médico ABC**  
**División de Estudios de Posgrado**  
**Facultad de Medicina UNAM**

---

**Dr. José Halabe Cherem**  
**Jefe de la División de Educación e Investigación Médica**  
**Centro Médico ABC**  
**División de Estudios de Posgrado**  
**Facultad de Medicina UNAM**

---

**Dr. Antonio de Jesús Lugo Dimas**  
**Residente de Cardiología**

## ÍNDICE

I. Introducción.....	4
II.- Planteamiento del problema.....	7
III.- Justificación .....	8
IV.- Objetivo principal.....	9
V.- Objetivos secundarios.....	9
VI.- Hipótesis alterna y nula.....	10
VII.- Material y métodos.....	10
VIII.- Resultados.....	14
IX.- Discusión.....	42
X.- Conclusiones.....	46
X.- Referencia bibliográfica.....	47

# Evaluación de la asociación de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR con enfermedad tromboembólica coronaria y pulmonar

## INTRODUCCION

La enzima metilentetrahidrofolato (**MTHFR; EC 1.5.1.20 1**) desempeña un papel crítico en el metabolismo de la homocisteína, por catalizar la conversión de (5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, el donante del grupo metilo-grupo en la re metilación B12-dependiente de homocisteína a metionina.

La deficiencia grave de la enzima MTHFR conduce a la homocistinuria, una rara error innato del metabolismo caracterizada por gran aumento sangre y orina concentraciones de homocisteína. Concentraciones moderadamente disminuídas de MTHFR, a menudo asociados con la forma termolábil común de este enzima, puede conducir a la hiperhomocisteinemia, caracterizada por leve a un moderado aumento de las concentraciones de homocisteína plasmática total (**tHcy**).

La hiperhomocisteinemia se ha informado en individuos con enfermedades vasculares oclusivas<sup>1,2</sup>, y estudios recientes han demostrado que tHcy moderadamente aumentada tanto si se mide después de ayuno o 2-6 horas después de una carga de metionina, es asociado con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>3-7</sup>. Además, las concentraciones plasmáticas de homocisteína alta se han notificado a ser un factor de riesgo para trombosis venosa profunda (TVP) en la población general<sup>8,9</sup>.

Dos polimorfismos comunes que pueden contribuir a **hiperhomocisteinemia** han sido reportados en el **Gen de MTHFR. El C677T (Ala-Val-a) de transición**, lo

que produce termolabilidad y algo de reducida actividad de la enzima en la actividad in vitro, lo cual fue descrito por primera vez por Kang et al.<sup>10</sup>. Los individuos homocigotos para la mutación C677T tienen concentraciones moderadamente incrementadas en plasma de Hcy en ayuno, especialmente en la presencia de bajo folato plasmático ( $15,4 \text{ nmol / L}$ )<sup>11</sup>, y esta mutación es más prevalente en pacientes con EAC (17%) que en los controles (5%)<sup>10, 12</sup>. Aunque algunos estudios han confirmado esta observación<sup>13</sup>, la mayoría de los estudios recientes no apoyan una asociación entre el polimorfismo C677T y EAC<sup>14-17</sup>. Del mismo modo, la homocigocidad para el polimorfismo C677T ha implicado como un factor de riesgo para la trombosis venosa<sup>18, 19</sup>; Sin embargo, no todos los estudios apoyan este hallazgo<sup>20, 21</sup>.

Más recientemente, un segundo polimorfismo prevalente, que se asocia con la disminución de la actividad enzimática in vitro, se ha descubierto en el gen de la MTHFR.<sup>22, 23</sup> Esta variante genética consiste en una transversión en A3C nucleótido 1298, que produce una sustitución de Glu-a-Ala. Los estudios sobre un número relativamente pequeño de individuos han demostrado que, el 10% de los individuos son homocigotos para el alelo 1298C y aproximadamente el 20% de los individuos son portadores heterocigotos tanto del C677T y polimorfismos A1298C.

<sup>22, 23</sup>

La hiperhomocisteinemia (HCA) se asocia con una mayor tendencia trombótica y ha sido considerado como un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria y aterosclerosis<sup>24</sup> mientras otros<sup>25</sup> sin embargo no siempre han encontrado asociación entre el infarto agudo de miocardio (IM) y HCA. Leve a

moderada HCA se sabe que es debido a factores genéticos como mutación en genes de metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o debido a factores ambientales como la deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico.

La presencia de la mutación C677T se sabe que se correlaciona con aumento de la MTHFR termolábil y homocigotos para el alelo C677T están predispuestos a HCA en el contexto de un estatus del folato sub-optimo <sup>26</sup>. La Intervención terapéutica con vitamina es conocida por reducir los niveles de homocisteína (Hcy), una toxina endotelial, que ha sido implicada en la patogénesis de EAC<sup>1</sup>.

Un meta-análisis mostró una asociación significativa entre la homocisteína plasmática (rango normal 5-15 mmol / l) y el polimorfismo del gen MTHFR con enfermedad isquémica del corazón, derrames cerebrales, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Las razones de probabilidad de un 5 mmol / l aumento de Hcy fueron 1.42 en 72 casos y controles y 1,32 en 20 estudios prospectivos de EAC.

La frecuencia de la mutación de *MTHFR* C677T ha sido demostrado que muestra variaciones entre las diferentes poblaciones. En estudios realizados en la India han mostrado resultados contradictorios, en <sup>27</sup> estudios del sur de la India no encontraron asociación entre Hcy y EAC <sup>28-31</sup> mientras que un estudio del Reino Unido <sup>32</sup> y de India <sup>33-34</sup> HCA se encontró correlación con EAC en los pacientes Hindúes. Un estudio de Mumbai<sup>16</sup> no encontró diferencias en cifras de Hcy en EAC y controles pero mostro que heterocigocidad de la mutación de MTHFR en un 54.5 % de EAC con HCA, lo que implica a considerar que si hay predisposición

genética a HCA podría ser un factor de riesgo para EAC en presencia de deficiencia de folato.

El objetivo de este estudio fue evaluar de manera retrospectiva, a sujetos que presentaron diversas condiciones tromboticas y/o de infarto agudo de miocardio y su correlación con los polimorfismos C677T y A1298C, así como el análisis conjunto al de factores de riesgo conocidos para enfermedad tromboembólica coronaria y pulmonar

### **Planteamiento del problema.**

Los estudios de meta análisis de la MTHFR han demostrado que existe mayor riesgo de enfermedad cardiaca en TT homocigotos que en CC homocigotos y esto ha sido demostrado que tienen diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo también en meta análisis de ensayos aleatorizados se ha mostrado que en sujetos con homocisteína baja no se reduce el riesgo de enfermedad isquémica coronaria.

Los estudios en este contexto han mostrado diversidad en frecuencia del genotipo MTHFR-677/TT, pues en Italia, la frecuencia oscila entre (18-19%) mientras que Grecia es de 16.7%, en Alemania y Croacia en 6%.

La distribución geográfica y étnica del polimorfismo MTHFR-677 ha sido estudiado en grandes series pediátricas en las 16 zonas de Europa, Asia, America, Medio Oriente y Australia, y fue mostrado que el genotipo TT fue relativamente común en el Norte de Chile (20%) Italia en 26% y en México de 32%.

Por otro lado también existe evidencia de asociación con una frecuencia incrementada en el genotipo MTHFR-677 y la presencia de otros padecimientos como migraña, colitis, alzheimer, incremento de algunos factores de riesgo bioquímico, trombosis venosa profunda, y enfermedad cardiovascular.

### **Justificación.**

La frecuencia de enfermedad coronaria asociada a la deficiencia de homocisteína así como la participación de polimorfismos 677 o 1298 en enfermedad cardíaca coronaria o de otros padecimientos no ha sido ampliamente estudiada.

Hasta ahora existen problemas por resolver, uno de ellos es que con qué frecuencia estos polimorfismos son asociados con presencia de enfermedad cardíaca, trombosis venosa profunda y otros padecimientos

Tampoco hay evidencia de que papel juega el ácido fólico en la terapia de prevención, o si es posible que tenga un papel modesto pero útil en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica concomitante al uso de aspirina o de algún otro antiagregante. Estudios en meta análisis han dado una posible explicación para aquellos estudios que han referido no asociación del tratamiento con mejoría y pronóstico y concluyen que esa evidencia no es válida debido a que para esa hipótesis no se han planteado estudios a través de ensayos aleatorizados.

Es importante antes de iniciar con un estudio de ensayo clínico de terapia conocer en las diversas poblaciones, los factores y riesgos comúnmente observados.

En ocasiones es importante realizar a través de un reconocimiento retrospectivo, que antecedentes y factores prevalecen o se asocian con aquellos sujetos en los que la prueba de la determinación de polimorfismos en el gen de MTHFR fue

solicitada o cuales fueron los motivos por los cuales el médico considero ese estudio en un laboratorio especializado y analizar a través del expediente., además de los antecedentes, factores de riesgo asociados, el padecimiento que condiciono la solicitud de la prueba.

### **Pregunta de Investigación.**

Los polimorfismos C677T y A1298C del gen de la Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) tienen una frecuencia y asociación diferente en la enfermedad cardiovascular y coronaria

### **Objetivo Principal.-**

Determinar la frecuencia de los polimorfismos C677Ty A1298C del gen de MTHFR en enfermedad tromboembolica coronaria y Trombo embolica pulmonar

### **Objetivo secundario.**

Determinar la frecuencia de las mutaciones de los polimorfismos C677Ty A1298C del gen de MTHFR en otros padecimientos.

Evaluar si hay asociación con otros factores trombo génicos y la presencia de las mutaciones de este gen..

Relacionar el tipo de mutacion del polimorfismo con el fenotipo clínico.

Determinar la asociación de MTHFR y otros biomarcadores como anticardiolipina, anti B 2 glicocoproteina 1, Factor Leyden, Proteina C. Proteina S, antitrombina y Dimero D.

### **Hipótesis alterna.**

La asociación de las mutaciones del gen de MTHFR padecimientos coronarios y tromboembolicos pulmonares es diferente a la observada con otros padecimientos no cardiovasculares.

**Hipótesis nula:** La asociación de las mutaciones del gen de MTHFR padecimientos coronarios y tromboembolicos pulmonares es igual a la observada con otros padecimientos no cardiovasculares.

### **Material y Métodos:**

#### **Diseño**

Estudio: Retrospectivo, observacional comparativo.

#### **Lugar y Duración.**

Se realizo en la Unidad de la Línea Cardiovascular en colaboración con el Laboratorio central del Hospital ABC observatorio- La selección de los casos determinados con los polimorfismos buscados fue en el periodo comprendido de Marzo de 2011 a diciembre de 2015.

#### **Universo de estudio.**

Se analizaron los expedientes de pacientes a quienes se les había solicitado en el laboratorio la determinación de los polimorfismos C677T y A1208C, bajo cualquier sospecha de trombosis.

#### **Criterios de Inclusión**

- Sujetos de todas las edades y género.

- A quienes se les haya realizado el estudio de los polimorfismos C677T y A12098C
- Que se les hubieran realizado estudios extensos que incluyeron determinación de Biometría hemática, colesterol total, triglicéridos, HDL , LDL, homocisteína, anti B2 glicoproteína 1, anticardiolipina, Proteína C, Proteína S, Factor Leyden y antitrombina
- Que tuvieran historia clínica completa y en el expediente estuvieran bien detalladas las comorbilidades y las variables incluidas en el estudio.

#### **Criterios de exclusión.**

- Se excluyeron todos los sujetos que no tuvieran las determinaciones de estudios comprendidas en el apartado anterior y que no tuvieran definido el diagnóstico por el cual se solicitó la prueba

Reclutamiento de Resultados. Se solicitó al laboratorio todas las determinaciones realizadas entre 2010-2015-

#### **Técnica empleada en la determinación de los polimorfismos**

Para la detección de los polimorfismos de MTHFR se realizó genotipificación por PCR con análisis de curvas de fusión (melting fusion). Para la determinación del polimorfismo C677T se utilizó el kit "LightMix Kit MTHFR " de Roche. Para la determinación del polimorfismo A1298C se utilizó el kit " LightMix® Kit MTHFR "de Roche.

Para la determinación de la actividad de antitrombina se utilizó el kit Berichrom que cuantifica la actividad plasmática mediante analizadores automáticos.

Para la determinación del factor II y VIII, se utilizó kit Siemens, la determinación fue a través de métodos coagulométricos in vitro.

## Tipos de variables

### Variables

Variable	Significado	Tipo de variable	Forma de medirla
Nombre	Nombre	Nominal	
Edad	Edad	Numérica	
Género	Género	Dicotómica	1) Mujer 2) Hombre
Plaquetas	Plaquetas	Numérica	
CT	Colesterol Total	Numérica	
Tg	Triglicéridos	Numérica	
HDL	HDL	Numérica	
DD	Dímero D	Numérica	
ATIII	Anti trombina III	Numérica	
HCI	Homocisteína	Numérica	

ProtC	Proteína C	Numérica	
ProtS	Proteína S	Numérica	
FVIII	Factor VIII	Numérica	
FII	Factor II	Numérica	
20210a	Mutación 20210a	Dicotómica	1) Positivo 2) Negativo
ACL	Anti cardiolipina	Numérica	
506q	Leyden 506q	Dicotómica	1) Positivo 2) Negativo
MTHFR	MTHFR	Dicotómica	1) Positivo 2) Negativo
C677T	C677T	Nominal	1) Ninguna copia 2) 1 copia 3) 2 copias
A1298T	A1298T	Nominal	1) Ninguna copia 2) 1 copia 3) 2 copias
AntAb	Antecedentes de aborto	Dicotómica	1) Sí 2) No

AHFM	Antecedentes heredo familiares de mutación MTHFR	Dicotómica	1) Sí 2) No
------	--	------------	----------------

Antrom	Antecedente trombosis	Nominal	1) TVP 2) TEP 3) EVC 4) Coronaria
--------	-----------------------	---------	--

### ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizó Software Excel y SPSS 19. Las variables nominales y dicotómicas fueron reportadas en porcentajes y las variables cuantitativas con distribución normal con medias y desviación estándar. El análisis de correlación de Spearman. Significancia estadística cuando la  $p > 0.05$

### RESULTADOS

#### RESULTADOS.

El grupo en general fue un total de 334 sujetos de estudio, con 158 (47%) mujeres y 176 (53%) hombres. Con edad medio en el promedio general de  $51 \pm 19$  años de edad. La tabla 1 muestra las características demográficas de acuerdo al género.

	Hombres	Mujeres	P
Edad	$54 \pm 18$	$49 \pm 18$	0.02
Plaquetas	280,000 (36-511.000)	346,500 (28,000-684,000)	0.052
Triglicéridos	129 (27-4320)	123 (41-1224)	NS
Homocisteina	11 (2-198)	10 (3-144)	NS
Dmero	1450 (36-10,000)	2044 (73-12,000)	NS
Colestrol total	$183 \pm 54$	$191 \pm 58$	0.01
HDL-C	$38 \pm 16$	$50 \pm 22$	0.0001

Proteína C	87±30	86± 30	NS
Proteína S	83±25	83±21	NS
Antitrombina III	79±28	78±27	NS
Factor VIII	118±30	120±33	NS
Dislipidemia	56 (17%)	66 (20%)	NS
Tabaquismo	88 (26%)	64 (19%)	0.08

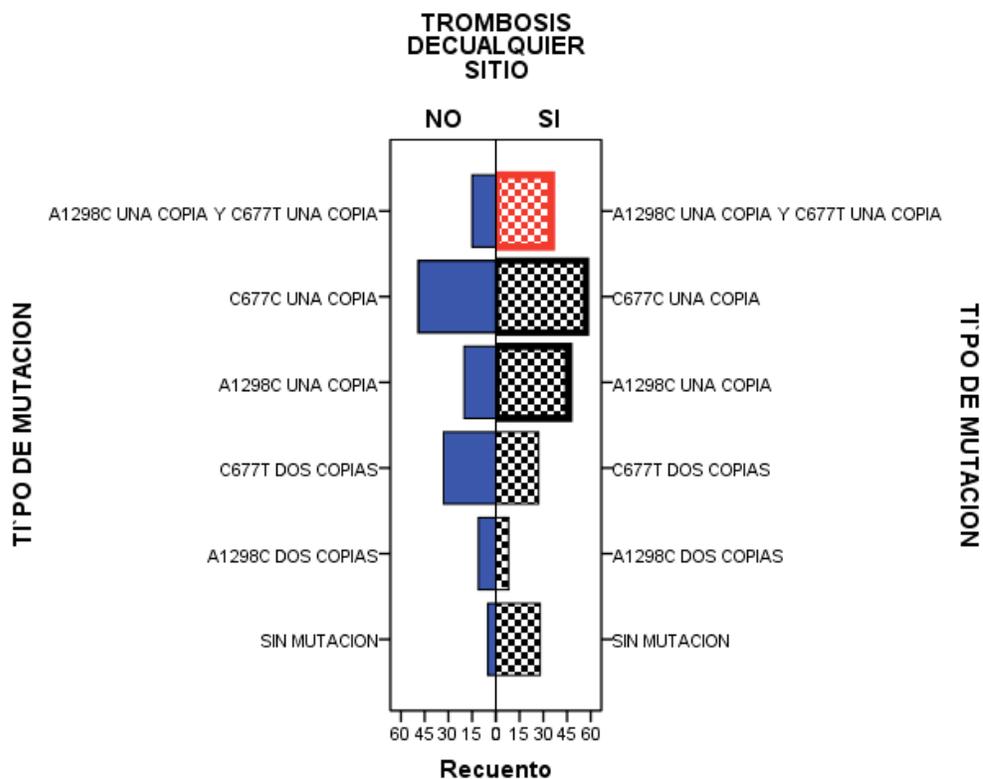
Las medias y medianas de las variables estudiadas, entre sujetos sin y con trombosis se muestran en la tabla.

	Sin trombosis	Con trombosis De cualquier tipo	p
Edad ( en años)	50 ± 19	53 ± 18	NS
Colesterol Total	188 (57-582)	182 (68-360)	NS
Triglicéridos	121 (30-4320)	138 (27-1707)	NS
HDL	39 (7-150)	40 (9-187)	NS
Homocisteína	11 (2-198)	10 (3-117)	NS
Dimero D	1402 (36-10,000)	2022 (46-12,000)	0.014
Antitrombina III	85 (20-135)	80 (0-120)	0.023
Proteína C	86 (12-192)	88 (9-150)	NS
Proteína S	80 (0-140)	86 (10-133)	0.09
Factor VIII	112 (0-206)	127 (0-240)	0.008

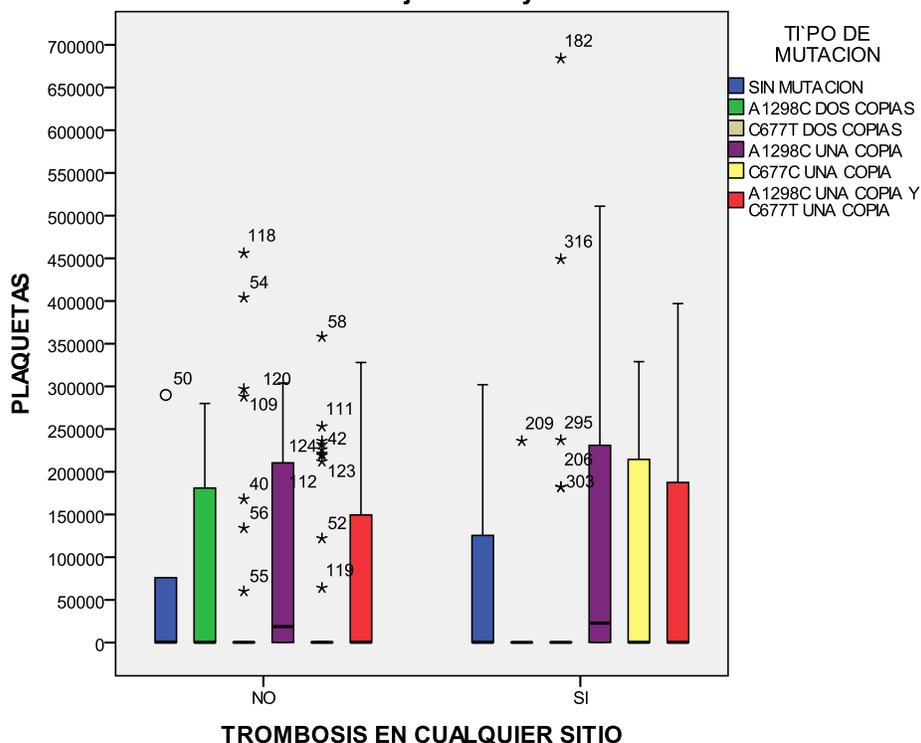
La frecuencia del porcentaje de trombosis de cualquier sitio se encontró de la siguiente manera:

TIPO DE MUTACION

TROMBOSIS DECUALQUIER SITIO			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	Válidos	SIN MUTACION	5	3.8	3.8	3.8
		A1298C DOS COPIAS	11	8.3	8.3	12.0
		C677T DOS COPIAS	33	24.8	24.8	36.8
		A1298C UNA COPIA	20	15.0	15.0	51.9
		C677C UNA COPIA	49	36.8	36.8	88.7
		A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	15	11.3	11.3	100.0
		Total	133	100.0	100.0	
		SI	Válidos	SIN MUTACION	28	13.9
A1298C DOS COPIAS	8			4.0	4.0	17.9
C677T DOS COPIAS	27			13.4	13.4	31.3
A1298C UNA COPIA	46			22.9	22.9	54.2
C677C UNA COPIA	57			28.4	28.4	82.6
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	35			17.4	17.4	100.0
Total	201			100.0	100.0	



**Niveles de Plaquetas y frecuencia de mutacion de los genes MTHFR A1298C y C677T en sujetos con y sin trombosis**



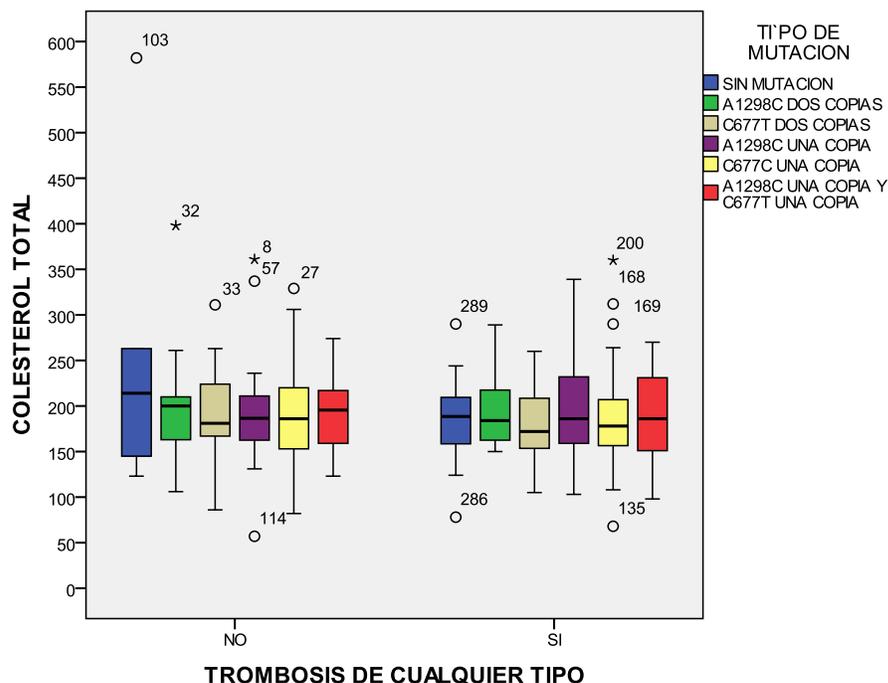
Los promedios de las plaquetas en sujetos con y sin trombosis y el tipo de mutación se muestran en la siguiente tabla. Un análisis de Kruskal Wallis no demostró diferencias estadísticas entre grupos

**Descriptivos**

**PLAQUETAS**

TROMBOSIS DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	5	73358.00	125468.373	56111.162	-82431.56	229147.56	181	290000
NO A1298C DOS COPIAS	11	76709.91	109410.292	32988.444	3207.07	150212.74	105	280000
NO C677T DOS COPIAS	33	54980.94	124037.740	21592.199	10999.07	98962.81	86	456000
NO A1298C UNA COPIA	20	89367.20	109255.786	24430.336	38233.92	140500.48	82	304000
NO C677C UNA COPIA	49	43944.65	93415.875	13345.125	17112.48	70776.83	36	358000
NO A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	15	76031.60	115988.588	29948.125	11799.26	140263.94	28	328000
NO Total	133	60947.94	108272.837	9388.446	42376.67	79519.21	28	456000
SI SIN MUTACION	28	63160.96	101992.041	19274.684	23612.58	102709.35	165	302000
SI A1298C DOS COPIAS	8	29690.25	83361.749	29472.829	-40001.92	99382.42	136	236000
SI C677T DOS COPIAS	26	66904.73	164376.798	32236.942	511.51	133297.96	107	684000
SI A1298C UNA COPIA	46	117234.76	134473.913	19827.097	77300.94	157168.58	73	511000
SI C677C UNA COPIA	56	92229.63	123851.795	16550.392	59061.90	125397.35	107	329000
SI A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	35	79661.77	125737.822	21253.571	36469.32	122854.22	46	397000
SI Total	199	85886.29	129057.457	9148.641	67845.01	103927.57	46	684000

**Niveles de Colesterol total entre pacientes sin trombosis y trombosis y su relacion con el tipo de mutacion de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR**



Los promedios de colesterol total se encontraron en niveles más altos en sujetos sin trombosis.

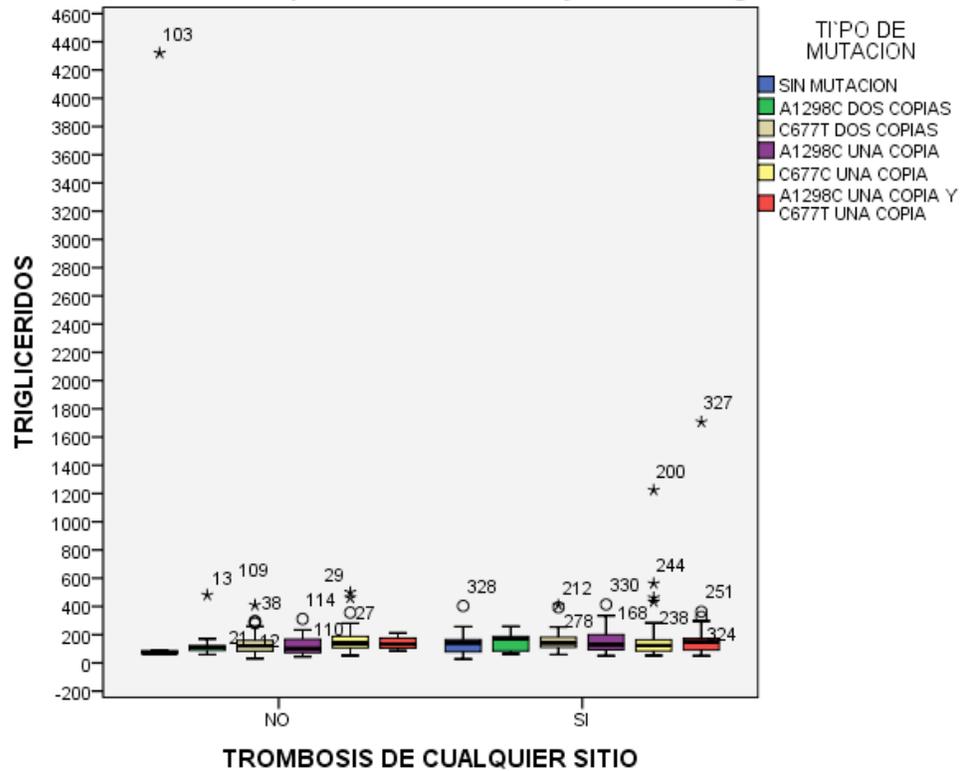
En la siguiente tabla se muestran los promedios de cada tipo de mutación.

**Descriptivos**

COLESTEROL TOTAL

TROMBOSIS DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	5	265.40	185.511	82.963	35.06	495.74	123	582
A1298C DOS COPIAS	9	207.89	84.646	28.215	142.82	272.95	106	398
C677T DOS COPIAS	33	191.58	48.416	8.428	174.41	208.74	86	311
A1298C UNA COPIA	20	193.95	66.039	14.767	163.04	224.86	57	361
C677C UNA COPIA	49	188.76	52.926	7.561	173.55	203.96	82	329
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	14	192.50	39.928	10.671	169.45	215.55	123	274
Total	130	194.95	64.503	5.657	183.75	206.14	57	582
SI SIN MUTACION	24	183.21	43.862	8.953	164.69	201.73	78	290
A1298C DOS COPIAS	8	195.88	45.568	16.111	157.78	233.97	150	289
C677T DOS COPIAS	24	177.00	42.113	8.596	159.22	194.78	105	260
A1298C UNA COPIA	45	199.40	56.010	8.350	182.57	216.23	103	339
C677C UNA COPIA	55	184.71	52.428	7.069	170.54	198.88	68	360
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	35	190.11	48.704	8.233	173.38	206.84	98	270
Total	191	188.47	50.116	3.626	181.32	195.62	68	360

**Niveles de Triglicéridos en pacientes sin trombosis y con trombosis y su relación con los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR**



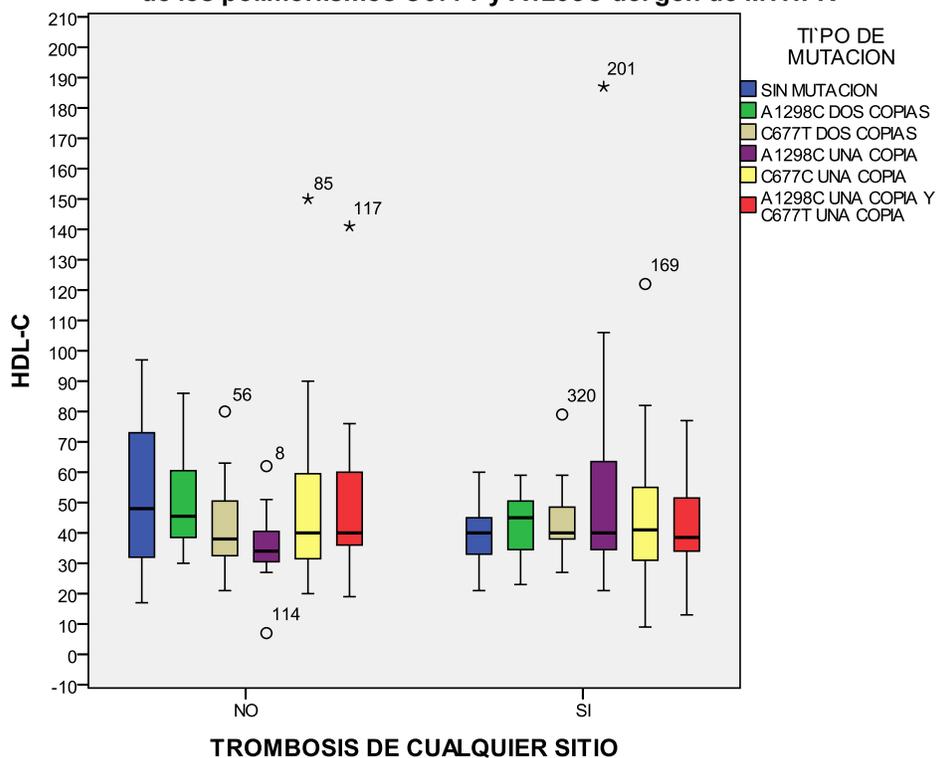
Los niveles de triglicéridos fueron más elevados en los que no tenían trombosis. Esto si tuvo diferencia significativa, pero cabe mencionar que estos sujetos no tenían mutación de ningún polimorfismo del gen de MTHFR.

Descriptivos

TRIGLICERIDOS

TROMBOSIS DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	5	920.00	1900.687	850.013	-1440.02	3280.02	58	4320
A1298C DOS COPIAS	9	149.78	127.503	42.501	51.77	247.79	59	480
C677T DOS COPIAS	33	138.82	84.786	14.759	108.75	168.88	30	409
A1298C UNA COPIA	19	125.79	72.424	16.615	90.88	160.70	43	311
C677C UNA COPIA	48	159.23	88.416	12.762	133.56	184.90	52	500
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	13	141.46	42.043	11.661	116.06	166.87	85	212
Total	127	176.39	379.954	33.715	109.66	243.11	30	4320
SI SIN MUTACION	23	135.91	83.129	17.334	99.97	171.86	27	403
A1298C DOS COPIAS	8	150.00	67.857	23.991	93.27	206.73	63	258
C677T DOS COPIAS	23	161.83	88.952	18.548	123.36	200.29	60	409
A1298C UNA COPIA	42	151.55	80.016	12.347	126.61	176.48	51	414
C677C UNA COPIA	54	164.41	176.669	24.042	116.19	212.63	52	1224
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	35	192.34	273.479	46.226	98.40	286.29	50	1707
Total	185	162.29	162.719	11.963	138.68	185.89	27	1707

Niveles de HDL-C en sujetos sin y con trombosis y su relación con mutación de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR



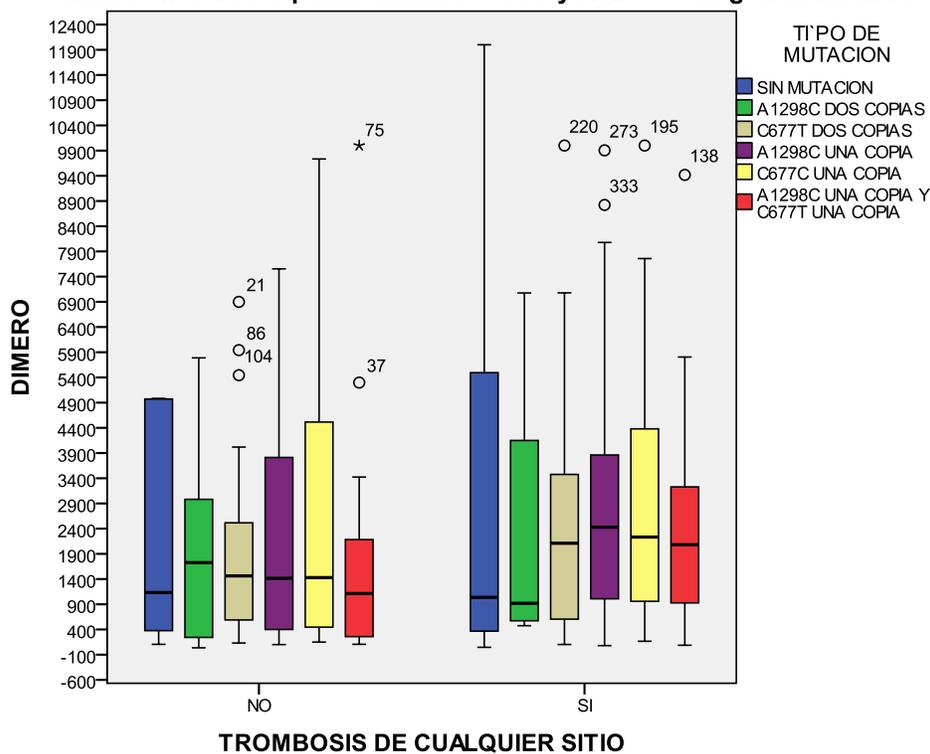
Hay una tendencia 10 veces más de tener niveles de HDL-C en sujetos con trombosis y mutaciones del polimorfismo A1298C y C677T homocigotos, aunque también hay sujetos con trombosis que tuvieron niveles bajos y no tenían mutación en ninguno

Descriptivos

HDL-C

TROMBOSIS DE CUALQUIER TIPO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	4	52.50	33.081	16.540	-.14	105.14	17	97
A1298C DOS COPIAS	8	50.63	18.670	6.601	35.02	66.23	30	86
C677T DOS COPIAS	32	40.59	13.505	2.387	35.72	45.46	21	80
A1298C UNA COPIA	16	35.44	11.983	2.996	29.05	41.82	7	62
C677C UNA COPIA	48	48.42	22.896	3.305	41.77	55.06	20	150
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	13	50.92	31.288	8.678	32.02	69.83	19	141
Total	121	45.18	21.113	1.919	41.38	48.98	7	150
SI SIN MUTACION	22	39.55	9.262	1.975	35.44	43.65	21	60
A1298C DOS COPIAS	7	42.43	12.647	4.780	30.73	54.13	23	59
C677T DOS COPIAS	23	43.00	11.107	2.316	38.20	47.80	27	79
A1298C UNA COPIA	39	52.87	29.615	4.742	43.27	62.47	21	187
C677C UNA COPIA	53	45.19	19.336	2.656	39.86	50.52	9	122
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	32	41.88	13.612	2.406	36.97	46.78	13	77
Total	176	45.19	19.641	1.480	42.27	48.11	9	187

Niveles de Dimero D en sujetos sin y con trombosis y su relacion con mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298 C del gen de MTHFR



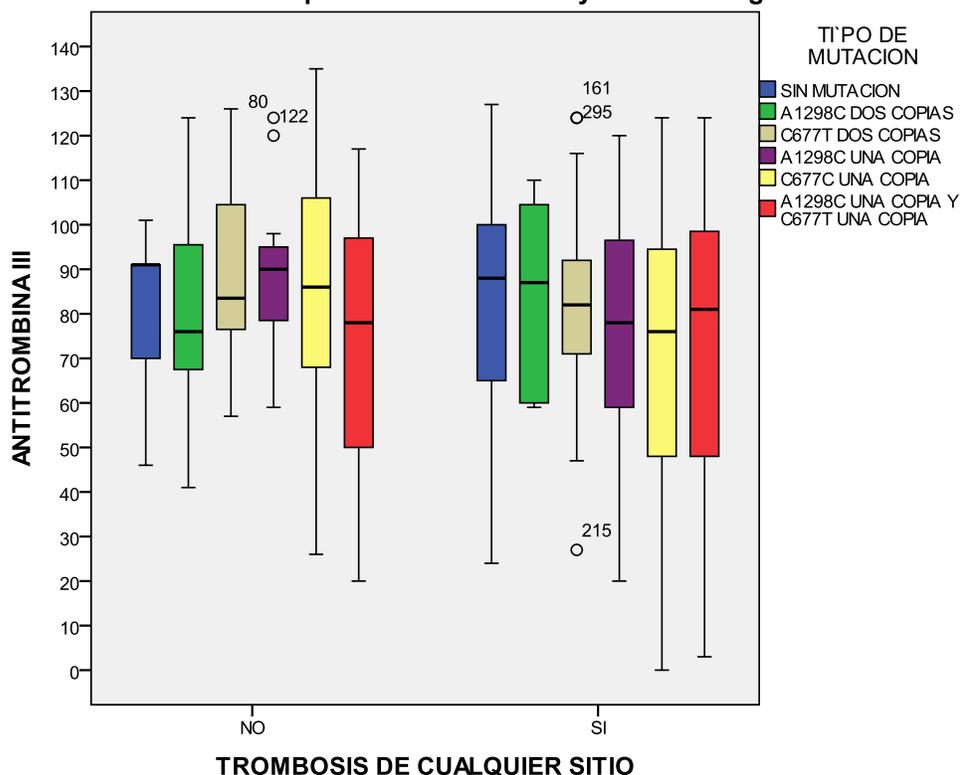
Los niveles del Dimero D se muestran discretamente mas elevados en sujetos con trombosis y las mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298T homocigotos, sin embargo no se demostró que tuvieran diferencias estadísticas significativas-

Descriptivos

DIMERO

TROMBOSIS DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	5	2314.20	2460.705	1100.461	-741.17	5369.57	105	4984
A1298C DOS COPIAS	11	1804.00	1818.753	548.375	582.15	3025.85	36	5788
C677T DOS COPIAS	30	1911.73	1777.900	324.599	1247.85	2575.61	131	6899
A1298C UNA COPIA	20	2345.40	2540.647	568.106	1156.34	3534.46	100	7554
C677C UNA COPIA	48	2579.08	2637.198	380.647	1813.32	3344.85	150	9734
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	15	1960.47	2651.357	684.577	492.19	3428.74	106	10000
Total	129	2239.36	2353.795	207.240	1829.30	2649.42	36	10000
SI SIN MUTACION	27	3093.15	3459.474	665.776	1724.63	4461.67	46	12000
A1298C DOS COPIAS	8	2354.25	2637.236	932.404	149.47	4559.03	475	7076
C677T DOS COPIAS	26	2657.88	2374.311	465.641	1698.88	3616.89	102	10000
A1298C UNA COPIA	43	2962.21	2486.788	379.232	2196.89	3727.53	80	9905
C677C UNA COPIA	57	2831.12	2390.341	316.608	2196.88	3465.37	166	10000
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	35	2420.23	2055.595	347.459	1714.11	3126.35	87	9418
Total	196	2780.16	2516.353	179.739	2425.68	3134.64	46	12000

Niveles de Antitrombina III en sujetos sin y con trombosis y su relación con las mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR



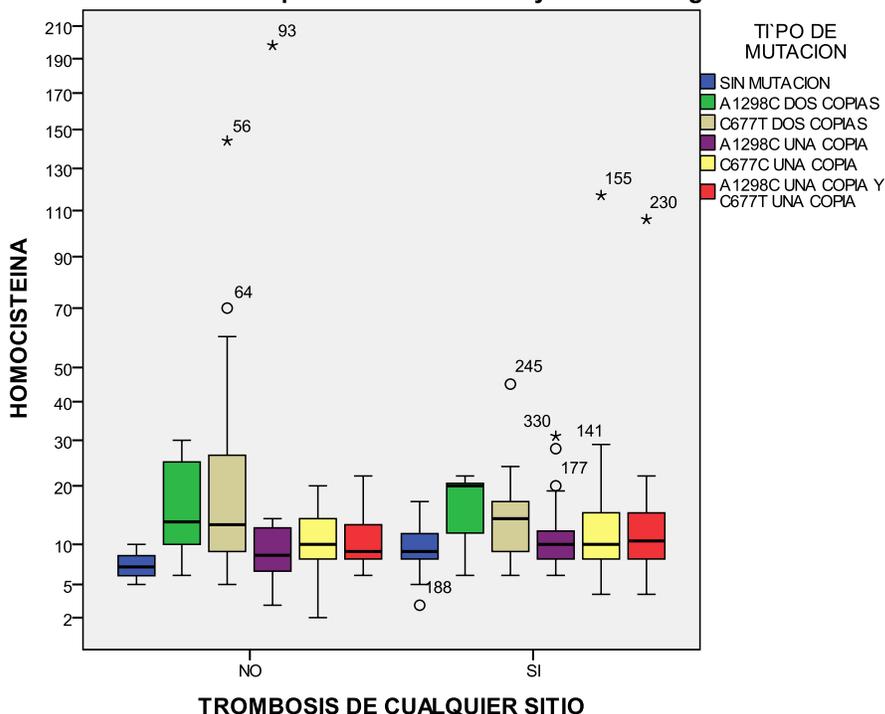
Los niveles de Antitrombina III se encontraron similares en sujetos con y sin trombosis independientemente a el tipo de mutación en alguno de los polimorfismos.

Descriptivos

ANTITROMBINA III

TROMBOSIS DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	5	79.80	22.016	9.846	52.46	107.14	46	101
A1298C DOS COPIAS	11	82.09	26.075	7.862	64.57	99.61	41	124
C677T DOS COPIAS	28	88.54	17.430	3.294	81.78	95.29	57	126
A1298C UNA COPIA	19	86.89	17.365	3.984	78.53	95.26	59	124
C677C UNA COPIA	48	84.65	27.473	3.965	76.67	92.62	26	135
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	14	73.07	34.096	9.113	53.39	92.76	20	117
Total	125	84.14	24.677	2.207	79.78	88.51	20	135
SI SIN MUTACION	27	79.74	29.245	5.628	68.17	91.31	24	127
A1298C DOS COPIAS	8	84.00	21.909	7.746	65.68	102.32	59	110
C677T DOS COPIAS	25	82.80	24.286	4.857	72.78	92.82	27	124
A1298C UNA COPIA	39	76.15	27.074	4.335	67.38	84.93	20	120
C677C UNA COPIA	55	69.91	31.742	4.280	61.33	78.49	0	124
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	35	71.66	31.954	5.401	60.68	82.63	3	124
Total	189	75.23	29.297	2.131	71.02	79.43	0	127

Niveles de Homocisteina en sujetos sin y con trombosis y su relacion con las mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298T del gen de MTHFR



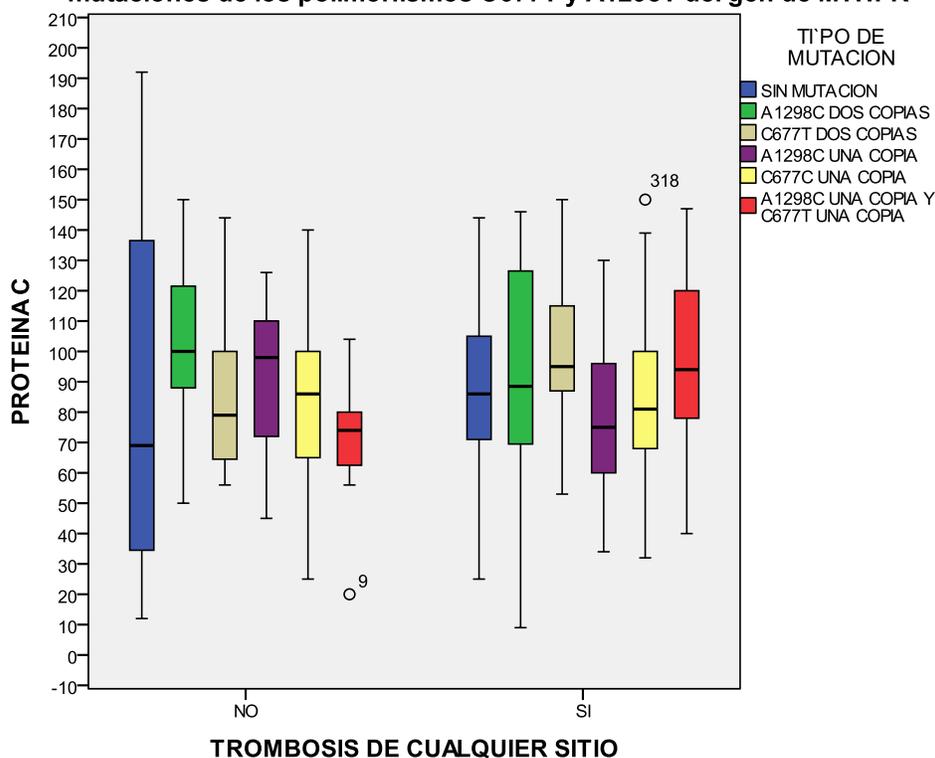
Los niveles de homocisteina se encontraron con tendencia a estar elevados en sujetos con la mutación C677T y A1298C. Esto fue independiente a si tuvieron o no trombosis.

Descriptivos

HOMOCISTEINA

TROMBOSI DICOTOMICA CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	3	7.33	2.517	1.453	1.08	13.58	5	10
A1298C DOS COPIAS	10	16.30	8.842	2.733	10.12	22.48	6	30
C677T DOS COPIAS	31	22.92	27.457	4.931	12.85	32.99	5	144
A1298C UNA COPIA	16	20.81	47.366	11.841	-4.43	46.05	3	198
C677C UNA COPIA	44	11.00	4.132	.623	9.74	12.26	2	20
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	13	10.85	4.451	1.234	8.16	13.54	6	22
Total	117	15.84	23.016	2.128	11.63	20.06	2	198
SI SIN MUTACION	28	9.54	3.148	.595	8.32	10.76	3	17
A1298C DOS COPIAS	7	16.14	6.543	2.473	10.09	22.19	6	22
C677T DOS COPIAS	25	14.36	8.144	1.629	11.00	17.72	6	45
A1298C UNA COPIA	39	11.85	5.480	.877	10.07	13.62	6	31
C677C UNA COPIA	55	13.72	15.189	2.048	9.61	17.83	4	117
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	32	14.63	17.359	3.069	8.37	20.88	4	106
Total	186	13.03	11.780	.864	11.33	14.74	3	117

Niveles de proteína C en sujetos sin y con trombosis y su relación con las mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298T del gen de MTHFR



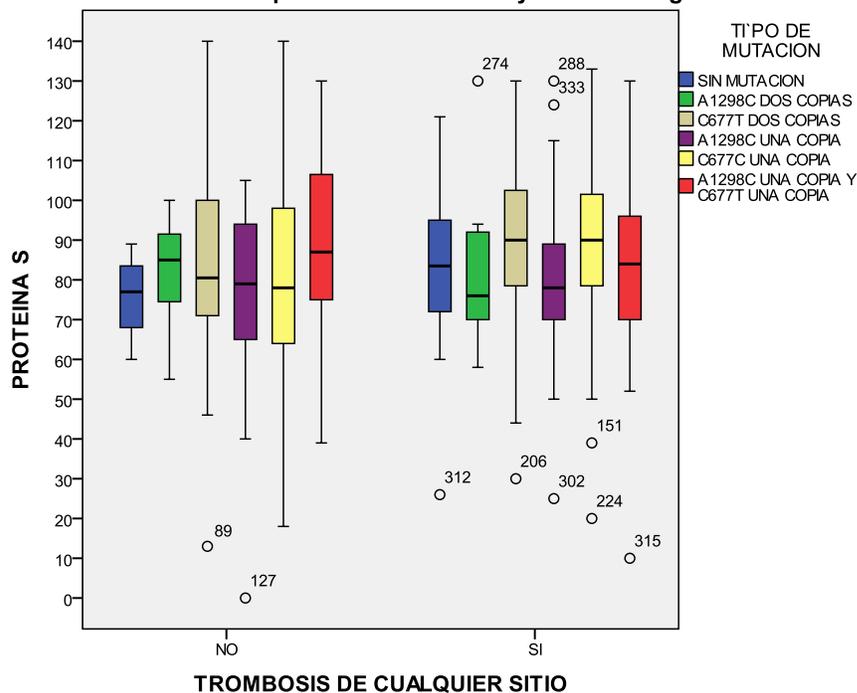
Los niveles de Proteína C se encontraron en niveles óptimos tanto en sujetos sin trombosis como con trombosis y es relevante que en sujetos con trombosis la proteína C tuvo incluso niveles más elevados y esto alcanzo diferencia estadística  $p=0.02$

Descriptivos

HOMOCISTEINA

TROMBOSIS DICOTOMICA CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	3	7.33	2.517	1.453	1.08	13.58	5	10
A1298C DOS COPIAS	10	16.30	8.642	2.733	10.12	22.48	6	30
C677T DOS COPIAS	31	22.92	27.457	4.931	12.85	32.99	5	144
A1298C UNA COPIA	16	20.81	47.366	11.841	-4.43	46.05	3	198
C677C UNA COPIA	44	11.00	4.132	.623	9.74	12.26	2	20
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	13	10.85	4.451	1.234	8.16	13.54	6	22
Total	117	15.84	23.016	2.128	11.63	20.06	2	198
SI SIN MUTACION	28	9.54	3.148	.595	8.32	10.76	3	17
A1298C DOS COPIAS	7	16.14	6.543	2.473	10.09	22.19	6	22
C677T DOS COPIAS	25	14.36	8.144	1.629	11.00	17.72	6	45
A1298C UNA COPIA	39	11.85	5.480	.877	10.07	13.62	6	31
C677C UNA COPIA	55	13.72	15.189	2.048	9.61	17.83	4	117
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	32	14.63	17.359	3.069	8.37	20.88	4	106
Total	186	13.03	11.780	.864	11.33	14.74	3	117

Niveles de Proteína S en sujetos sin y con trombosis y su relacion con las mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR



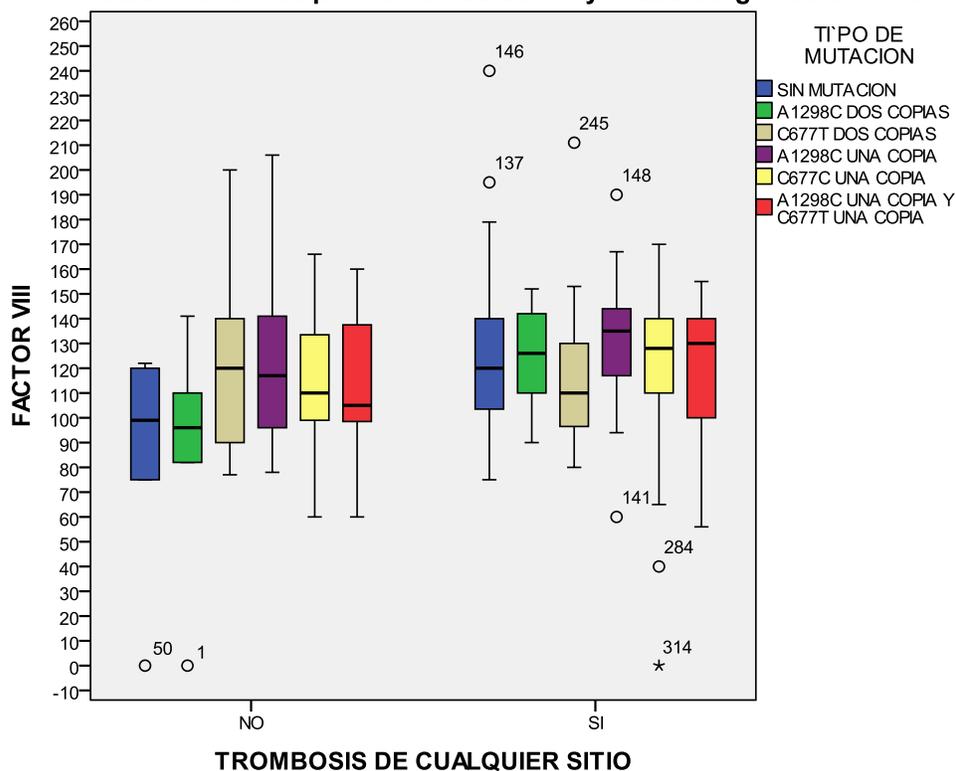
Los niveles de Proteína S se encontraron en rangos normales en sujetos con y sin trombosis.

Descriptivos

PROTEINA S

TROMBOSI DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	4	75.75	11.955	5.977	56.73	94.77	60	89
A1298C DOS COPIAS	8	82.13	14.417	5.097	70.07	94.18	55	100
C677T DOS COPIAS	26	83.62	26.224	5.143	73.02	94.21	13	140
A1298C UNA COPIA	16	73.88	26.981	6.745	59.50	88.25	0	105
C677C UNA COPIA	45	79.02	24.552	3.660	71.65	86.40	18	140
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	11	88.82	28.618	8.629	69.59	108.04	39	130
Total	110	80.45	24.725	2.357	75.77	85.12	0	140
SI SIN MUTACION	26	82.96	19.088	3.743	75.25	90.67	26	121
A1298C DOS COPIAS	7	84.00	23.749	8.976	62.04	105.96	58	130
C677T DOS COPIAS	23	88.96	24.122	5.030	78.53	99.39	30	130
A1298C UNA COPIA	31	79.32	21.695	3.897	71.36	87.28	25	130
C677C UNA COPIA	47	88.91	22.382	3.265	82.34	95.49	20	133
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	33	86.30	25.182	4.384	77.37	95.23	10	130
Total	167	85.49	22.623	1.751	82.03	88.95	10	133

Niveles del factor VIII en sujetos sin y con trombosis y su relacion con las mutaciones de los polimorfismos C677T y A1298 del gen de MTHFR



Los niveles del factor VIII fueron similares entre pacientes con trombosis y sin trombosis, con una tendencia 9 veces a tener niveles más bajos en los sujetos que no tenían trombosis.

**Descriptivos**

FACTOR VIII

TROMBOSIS DE CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	5	83.20	50.246	22.471	20.81	145.59	0	122
A1298C DOS COPIAS	5	85.80	52.709	23.572	20.35	151.25	0	141
C677T DOS COPIAS	25	119.00	33.307	6.661	105.25	132.75	77	200
A1298C UNA COPIA	12	122.67	36.210	10.453	99.66	145.67	78	206
C677C UNA COPIA	39	114.44	25.519	4.086	106.16	122.71	60	166
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	12	114.25	28.576	8.249	96.09	132.41	60	160
Total	98	113.53	33.091	3.343	106.90	120.17	0	206
SI SIN MUTACION	24	127.21	37.220	7.597	111.49	142.92	75	240
A1298C DOS COPIAS	6	124.33	23.914	9.763	99.24	149.43	90	152
C677T DOS COPIAS	19	116.63	30.268	6.944	102.04	131.22	80	211
A1298C UNA COPIA	31	129.58	24.908	4.474	120.44	138.72	60	190
C677C UNA COPIA	46	119.89	32.286	4.760	110.30	129.48	0	170
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	25	121.76	25.951	5.190	111.05	132.47	56	155
Total	151	123.12	30.102	2.450	118.28	127.96	0	240

La prueba de anticardiolipina solo se le realizo a 262 (78%) de los sujetos estudiados de los cuales, en los sujetos sin trombosis y con trombosis se encontraron anticardiolipinas positivas en 3/95 (3%) y 10/169 (6%) respectivamente. En relación al factor Leyden solo se determinó en 284 (85%) de los cuales fueron positivos en sujetos sin trombosis en 7/102 (7%) y los de trombosis en 24/182 (13%) sin diferencias estadísticas significativas.

Del factor II, en relación sujetos sin trombosis y con trombosis, fueron positivos 6/70 (8.5%) y 11/84 (13%) y del Factor VIII respectivamente y no hubo diferencias estadísticas.

En relación a la homocisteína

El total de pacientes con una trombosis en general se muestra en la tabla.

Tipo de Trombosis	Número de casos	(%)
Sin trombosis	133	(39.8)
Trombosis venosa profunda	71	(21.3)
Enfermedad vascular cerebral	35	(10.5)
Trombosis venosa profunda y Tromboembolia pulmonar	28	(8.4)
Tromboembolia pulmonar	21	(6.3)
IAM	9	(2.7)
Trombosis de vena "Porta	6	(1.8)
Trombosis del seno longitudinal	5	(1.5)
Trombosis venosa profunda y Enfermedad vascular cerebral	4	(1.2)
Enfermedad multi-infarto	3	(0.9)
Trombosis mesentérica	3	(0.9)
Enfermedad autoinmune	2	(0.6)
Insuficiencia arterial	2	(0.6)
Vasos del tronco supra aórtico	2	(0.6)
Trombosis axilar	2	(0.6)
Trombosis oftálmica	2	(0.6)
Tromboembolia pulmonar y trombosis mesentérica	1	(0.3)
Posterior a Histerectomía	1	(0.3)
Enfermedad vascular cerebral y enfermedad vascular cerebral	1	(0.3)
Hemorroides trombosadas	1	(0.3)
Trombosis venosa profunda +TEP+ Enfermedad autoinmune	1	(0.3)
Colitis pseudomembranosa	1	(0.3)

El tipo de Mutación de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de MTHFR de acuerdo al tipo de trombosis se presenta en la siguiente tabla.

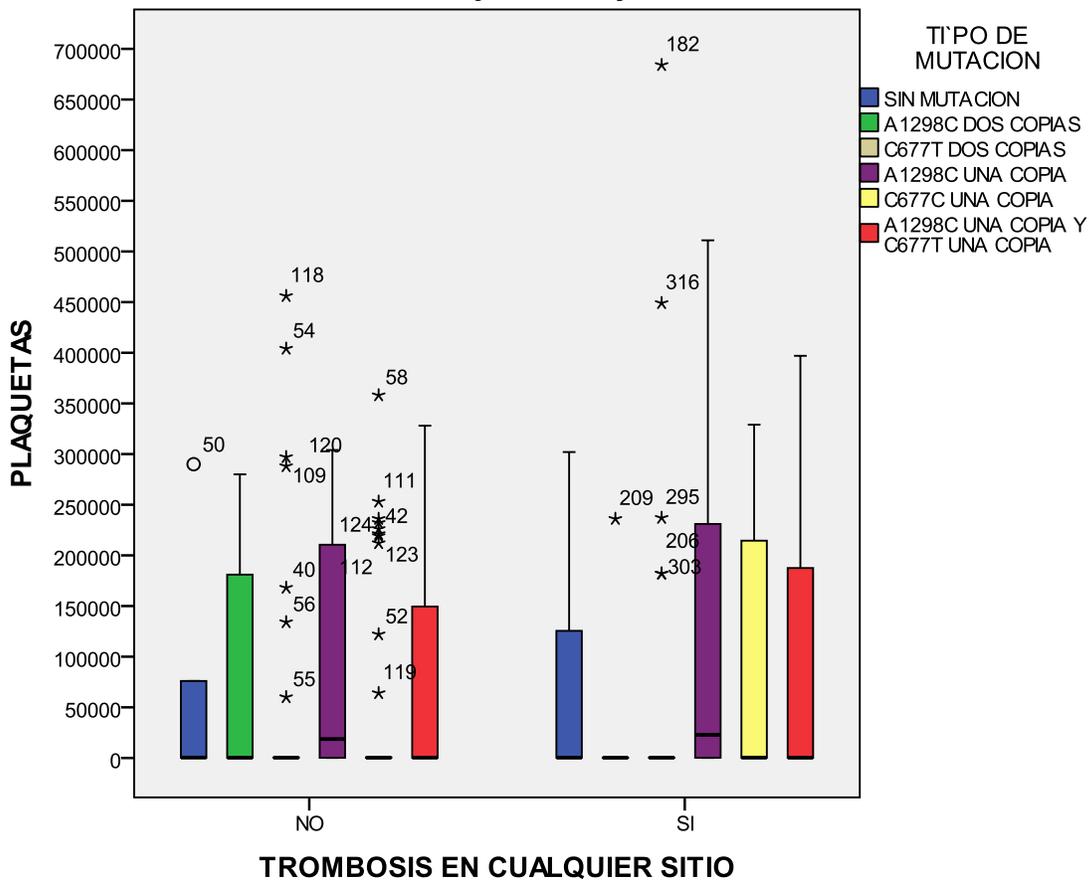
De un total de 262 determinaciones de la prueba de anticardiolipina realizadas se encontraron las siguientes frecuencias de acuerdo al tipo de trombosis

Tipo de Trombosis	Total	Anticardiolipina negativa	Anticardiolipina positiva
Sin trombosis	95	92( 35)	3 (1.1 )
Trombosis venosa profunda	65	61 (23.2)	3 (1.1)
Enfermedad vascular cerebral	29	29 (11)	0
Trombosis venosa profunda y Tromboembolia pulmonar	20	18 (6.8)	2 (0.7)
Tromboembolia pulmonar	17	16 (6.1)	1 (0.3)
IAM	6	5 (1.9)	1 (0.3)
Trombosis de vena "Porta	3	2 (0.7)	1 (0.3)
Trombosis del seno longitudinal	4	4 (1.5)	0
Trombosis venosa profunda y Enfermedad vascular C	2	1 (0.3)	1 (0.3)
Enfermedad multi-infarto	1	1 (0.3)	0
Trombosis mesentérica	2	2 (0.7)	0
Enfermedad autoinmune	2	2 (0.7)	0
Insuficiencia arterial	1	1 (0.3)	0
Vasos del tronco supra aórtico	2	2 (0.7)	0
Trombosis axilar	1	1 (0.3)	0
Trombosis oftálmica	2	2 (0.7)	0
Tromboembolia pulmonar y trombosis mesentérica	1	1 (0.3)	0
Posterior a Histerectomía	1	1(0.3)	0
Enfermedad vascular cerebral y HAP	1	1 (0.3)	0
Hemorroides trombosadas	1	0	1 (0.3)
Trombosis venosa profunda +TEP+ Enfermedad autoinmune	1	1 (0.3)	0
Colitis pseudomembranosa	1	1 (0.3)	0
Total	262	244 (95.1%)	13 (4.9)

De un total de 262 determinaciones del Factor Leyden realizadas se encontraron las siguientes frecuencias de acuerdo al tipo de trombosis.

Tipo de Trombosis	Total	Factor Leyden negativo	Factor Leyden positivo
Sin trombosis	95	88 ( 31)	7(2.4 )
Trombosis venosa profunda	66	53 (19)	13 (4.6)
Enfermedad vascular cerebral	32	30 (10.5)	2 (0.7)
Trombosis venosa profunda y Tromboembolia pulmonar	28	24 (8.4)	4 (1.4)
Tromboembolia pulmonar	19	16 (5.6)	3 (1)
IAM	7	7 (2.4)	0
Trombosis de vena "Porta	6	6 (2.1)	0
Trombosis del seno longitudinal	5	5 (1.7)	0
Trombosis venosa profunda y Enfermedad vascular C	3	3 (1)	0
Enfermedad multi-infarto	1	0	1 (0.35)
Trombosis mesentérica	2	0	2 (0.7)
Enfermedad autoinmune	1	1 (0.35)	0
Insuficiencia arterial	0	0	0
Vasos del tronco supra aórtico	2	2 (0.7)	0
Trombosis axilar	2	2 (0.7)	0
Trombosis oftálmica	2	2 (0.7)	0
Tromboembolia pulmonar y trombosis mesentérica	1	0	1 (0.35)
Posterior a Histerectomía	1	1 (0.35)	0
Enfermedad vascular cerebral y HAP	1	1 (0.35)	0
Hemorroides trombosadas	1	1 (0.35)	0
Trombosis venosa profunda +TEP+ Enfermedad autoinmune	1	1 (0.35)	0
Colitis pseudomembranosa	1	1 (0.35)	0
Total	284	244 (86%)	33 (12%)

**Niveles de Plaquetas y frecuencia de mutacion de los genes MTHFR A1298C y C677T en sujetos con y sin trombosis**



Un total de 57 sujetos tuvieron TEP (17%). La edad de estos sujetos fue de  $54 \pm 19$  vs los que no tuvieron TEP  $51 \pm 19$ .

Cuando se analizó la positividad global de positividad de cualquier gen se encontró que de 197 que tuvieron trombosis 174 (88%) fueron positivos a cualquier tipo de mutación y al compararlos estadísticamente fue estadísticamente significativo  $p = 0.003$

En sujetos portadores del polimorfismo C677T de una sola copia muestran una tendencia 6 veces mayor que los que no la tienen  $p = (0.06)$

	Sin mutación	A1298C 2c	C677T 2c	A1298C 1c	C677T 1c	A1298C+ C677T	Total
Sin trombosis	5 (1.4)	11 (3.2)	33 (9.8)	20 (5.9)	49 (14.67)	15 (4.49)	133
TEP todas	4 (1.19)	0	6 (1.79)	13 (3.89)	24 (7.18)	10 (2.99)	
TVP	7 (2)	1 (0.29)	<b>11 (3.2)</b>	<b>18 (5.3)*</b>	<b>20 (5.98)</b>	<b>14 (4.19)</b>	71
EVC	10 (2.9)	4 (1.1)	3 (0.89)	6 (1.79)	9 (2.69)	3 (0.89)	35
TVP+TEP	1 (0.29)	0	2 (0.59)	4 (1.1)	16 (4.79)	5 (1.4)	28
TEP	2 (0.59)	0	4 (1.1)	7(2)	3 (0.89)	5 (1.4)	21
C Isquémica	0	2 (0.59)	3 (0.89)	2 (0.59)	1 (0.29)	1 (0.29)	9
TV portal	1 (0.29)	0	1 (0.29)	2 (0.59)	2 (0.59)	0	6
Trombosis seno L	1 (0.29)	0	2 (0.59)	1 (0.29)	0	0	5
TVP+EVC	2 (0.59)	0	0	1 (0.29)	0	1 (0.29)	4
Mesentérica	0	0	0	2 (0.59)	0	1 (0.29)	3
Enfermedad Multifario	0	1	0	1 (0.29)	1 (0.29)	0	3
Insuficiencia arterial	0	0	0	1 (0.29)	0	1 (0.29)	2
Vasos supra aórticos	1	0	0	0	0	1 (0.29)	2
Trombosis axilar	0	0	0	0	1 (0.29)	1 (0.29)	2
TEP+T mesentérica	0	0	0	0	1 (0.29)	0	1
TVP+TEP+AI	0	0	0	0	1 (0.29)	0	1
PO Histerectomía	0	0	0	1 (0.29)	0	0	1
Hemorroides	0	0	0	0	1 (0.29)	0	1
Total	33 (9.9)	19 (5.7)	60 (18)	66 (19.8)	106 (31.7)	50 (15)	334

- A1298C 2c vs A1298C 1c p=0.02
- A1298C 2c vs A1298C+ C677C p=0.05
- 

Medianas y valor mínimo y máximo de los diferentes parámetros de laboratorio de acuerdo al tipo de mutación de los polimorfismos A1298C y C677T del gen de MTHFR.

Total	Sin Mutación	A1298C 2c	C677T 2c	A1298C 1c	C677T 1c	A1298C+ C677T p=45	p
334	n=31	n=19	n=56	n=55	n=99		
Homocisteina	9 (3-17)	16 (6-30)	14 (5-144)	10 (3-198)	10 (2-117)	10 (4-106)	0.001*
Colesterol Total	190 (78-582)	197 (106-398)	<b>180 (86-311)</b>	<b>186 (57-361)</b>	<b>182 (68-360)</b>	<b>188 (98-274)</b>	NS
Triglicéridos	119 (27-4320)	120 (59-480)	123 (30-409)	121 (43-414)	133 (52-1224)	146 (50-1707)	NS
HDL-C	40 (17-97)	45 (23-86)	39 (21-80)	48 (7-187)	47 (9-150)	40 (13-141)	NS
Dimero	1045 (46-12000)	1238 (36-7076)	1719 (102-10000)	1780 (80-9905)	1830 (150-10000)	1756 (87-10000)	NS
Antitrombina III	89 (24-127)	80 (41-124)	82 (27-126)	82 (20-124)	81 (0-135)	81 (3-124)	NS
Proteína C	84 (12-192)	99 (9-150)	95 (53-150)	80 (34-130)	85 (25-150)	88 (20-147)	NS
Proteína S	81 (26-121)	80 (55-130)	87 (13-140)	78 (10-130)	87 (18-140)	86 (10-130)	NS
Factor VIII	120 (10-240)	110 (10-152)	116 (77-211)	135 (60-206)	120 (10-170)	127 (56-160)	NS

- **Kruskal Wallis.**

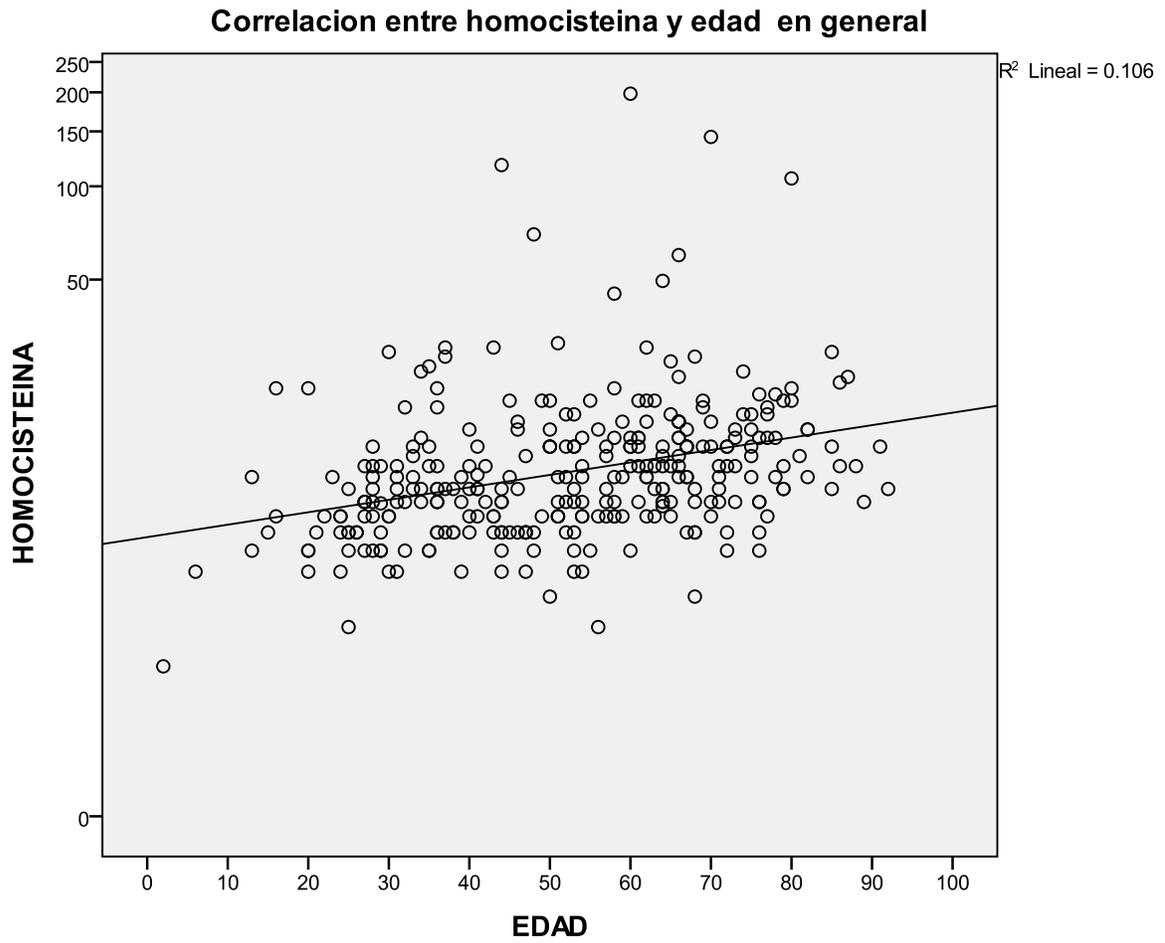
La tromboembolia pulmonar independientemente de si se presentó sola o acompañada de otro padecimiento se encontró en un total de 57 (17%) y la relación en general con tipo de mutaciones se muestra en la siguiente tabla.

Tipo de Mutación	Totales n (%)	Tromboembolia pulmonar		P
		N0 n (%)	SI n (%)	
Sin mutación	33 (9.9)	29 (10.5)	4 (7)	NS
<b>A1298C dos copias</b>	19 (5.7)	<b>19 (6.9)</b>	0 (0)	0.02
<b>C677T dos copias</b>	60 (18)	<b>54 (19.5)</b>	6 (10.5)	0.10
<b>A1298C una copia</b>	66 (19.8)	53 (19.1)	13 (22.8)	NS
<b>C677T una copia</b>	106 (31.7)	82 (29.6)	<b>24 (42.1)</b>	0.09
<b>A1298C+ C677T</b>	50 (15)	40 (14.4)	10 (17.5)	NS
<b>Totales</b>	334	277	57	

De los sujetos que presentaron IAM fueron un total de 9 (3%) de los cuales la distribución de las mutaciones encontradas fue la siguiente. Al parecer hay evidencia de riesgo de las mutaciones en enfermedad coronaria.

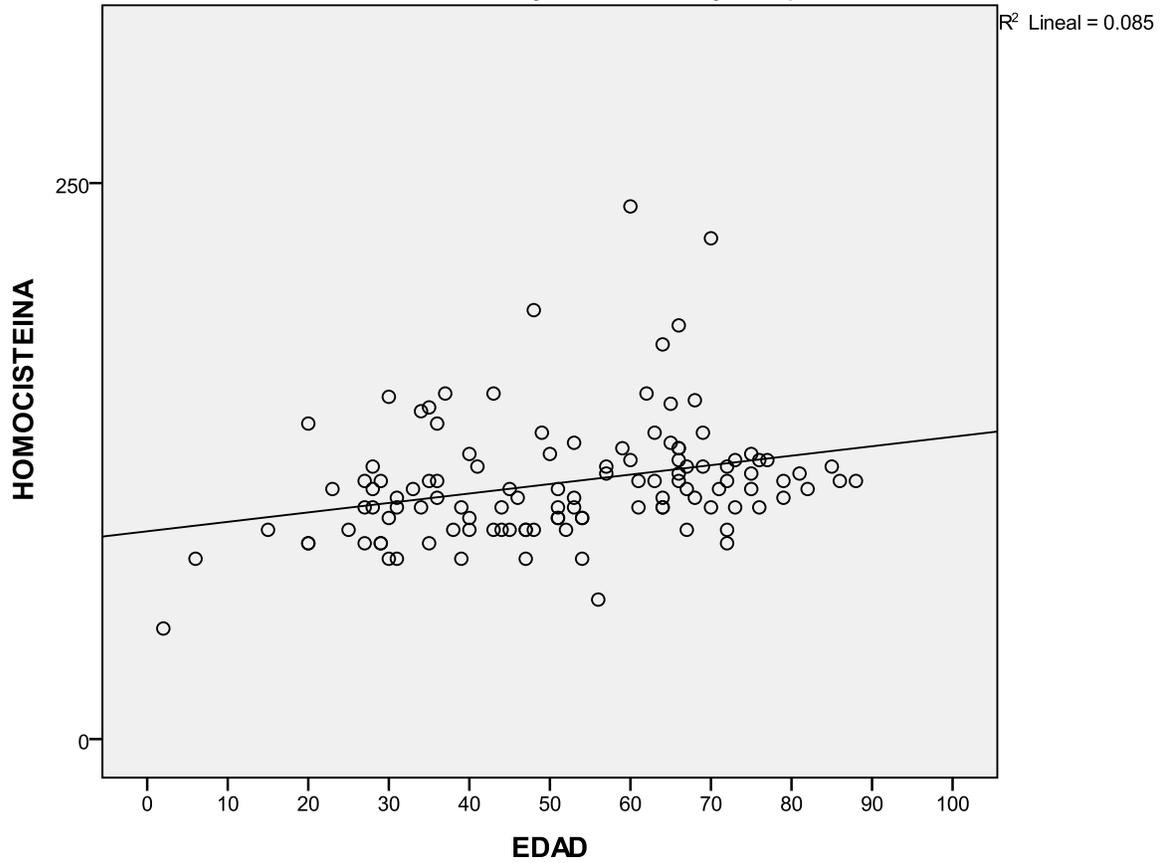
Tipo de Mutación	Totales n (%)	IAM		p
		NO n (%)	SI n (%)	
Sin mutación	33 (9.9)	<b>23 (10.2)</b>	0 (0)	0.019
<b>A1298C dos copias</b>	19 (5.7)	17 (6.1)	<b>2 (22 )</b>	0.03
<b>C677T dos copias</b>	60 (18)	57 (20.5)	<b>3 (37.5)</b>	NS
<b>A1298C una copia</b>	66 (19.8)	64 (23)	<b>2 (25)</b>	NS
<b>C677T una copia</b>	105 (31.7)	<b>105 (32.3)</b>	1 (12.5)	NS
<b>A1298C+ C677T</b>	50 (15)	49 (15.1)	1 (12.5)	NS
<b>Totales</b>	334	305	8	

Se encontró que la homocisteína tiene una correlacion positiva con la edad, esta correlación fue baja del 0.10 pero con significancia estadística. P =0.004



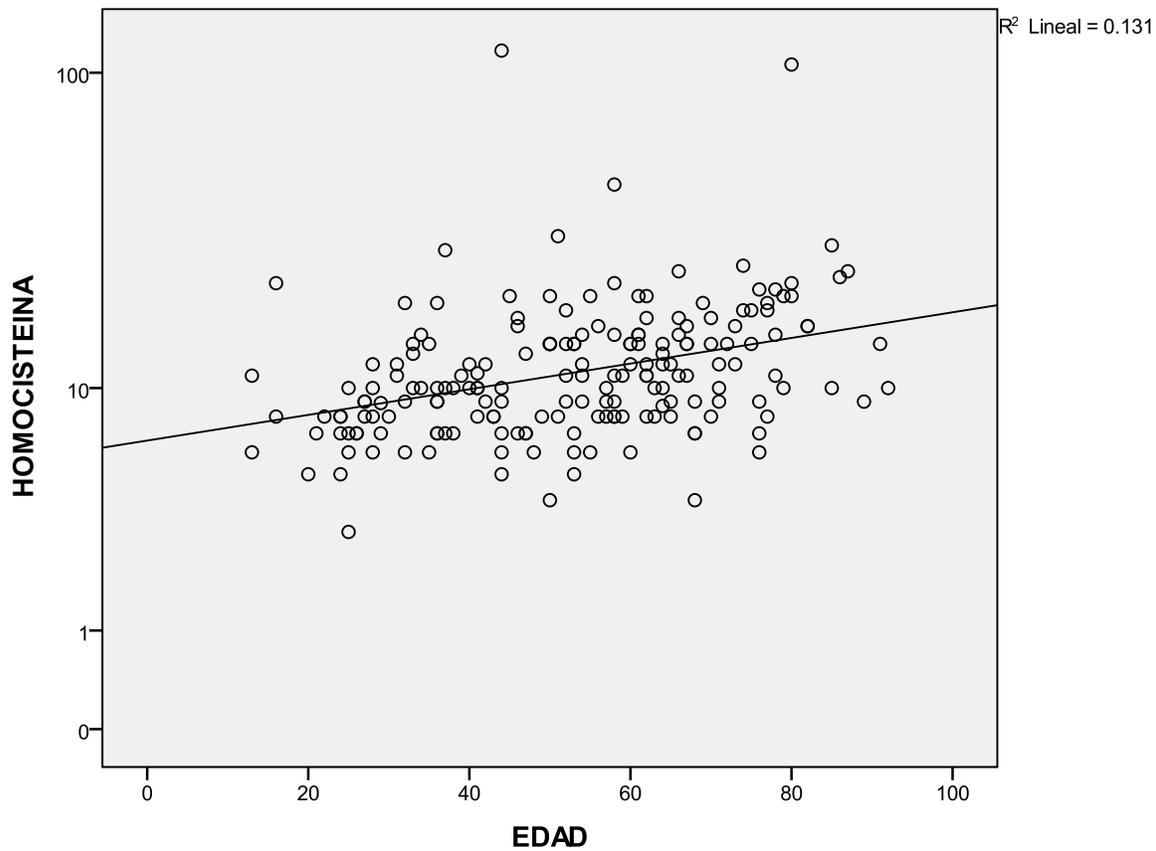
Cuando esta correlación de homocisteína y la edad se analizó en sujetos con y sin trombosis se pudo ver que la asociación está en relación a los sujetos que tuvieron este evento

**Correlación de Niveles de Homocisteína y la edad en sujetos que no tuvieron trombosis**



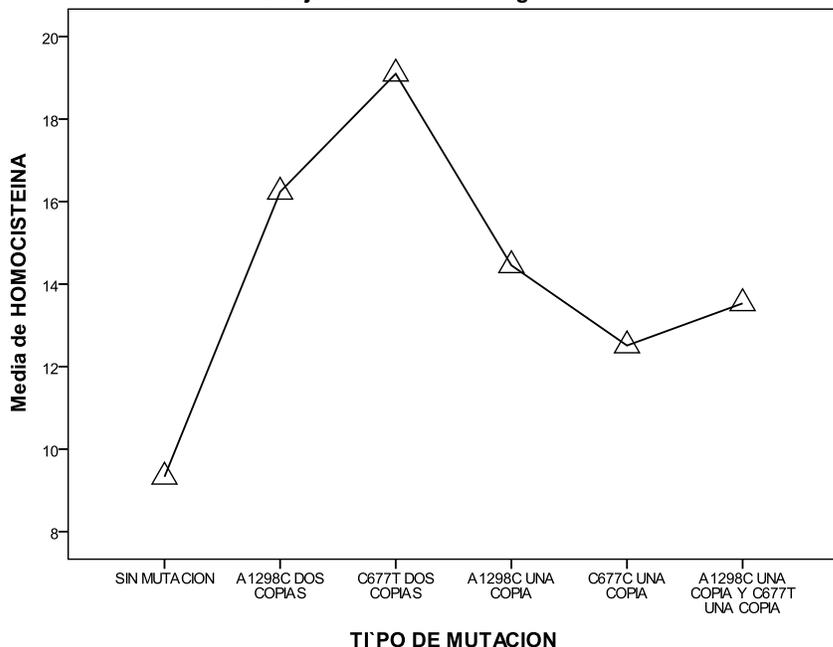


### Niveles de Homocisteína en sujetos que tuvieron trombosis



El promedio de Homocisteína de todos los sujetos estudiados en general y en relación al tipo de mutación se muestra en el siguiente grafico, en donde se puede observar que la media de Homocisteína es más elevada cuando los pacientes muestran alguna mutación. Sin embargo los niveles más elevados se observaron en la mutación C677T dos copias y en A1298C dos copias. Sin embargo mediante el análisis estadístico no mostró diferencias estadísticas significativas y solo puede considerarse como una tendencia P=0.20

**Promedio de Homocisteína de acuerdo al tipo de Mutacion que presentaron los sujetos estudiados en general**



**Descriptivos**

HOMOCISTEINA

TROMBOSI DICOTOMICA CUALQUIER SITIO	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NO SIN MUTACION	3	7.33	2.517	1.453	1.08	13.58	5	10
A1298C DOS COPIAS	10	16.30	8.642	2.733	10.12	22.48	6	30
C677T DOS COPIAS	31	22.92	27.457	4.931	12.85	32.99	5	144
A1298C UNA COPIA	16	20.81	47.366	11.841	-4.43	46.05	3	198
C677C UNA COPIA	44	11.00	4.132	.623	9.74	12.26	2	20
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	13	10.85	4.451	1.234	8.16	13.54	6	22
Total	117	15.84	23.016	2.128	11.63	20.06	2	198
SI SIN MUTACION	28	9.54	3.148	.595	8.32	10.76	3	17
A1298C DOS COPIAS	7	16.14	6.543	2.473	10.09	22.19	6	22
C677T DOS COPIAS	25	14.36	8.144	1.629	11.00	17.72	6	45
A1298C UNA COPIA	39	11.85	5.480	.877	10.07	13.62	6	31
C677C UNA COPIA	55	13.72	15.189	2.048	9.61	17.83	4	117
A1298C UNA COPIA Y C677T UNA COPIA	32	14.63	17.359	3.069	8.37	20.88	4	106
Total	186	13.03	11.780	.864	11.33	14.74	3	117

Cuando se analizan los gráficos por separados podemos ver que en sujetos que presentaron trombosis los niveles de homocisteína se encontraron mas elevados en las mutaciones A1298C dos copias, C677T dos copias y cuando hubo la combinación de una copia de A1298C y C677T-

Grafico que muestra los promedios de Homocisteína que presentaron los sujetos que no tuvieron trombosis pero en los cuales fueron encontrados mutación para los diferentes polimorfismos

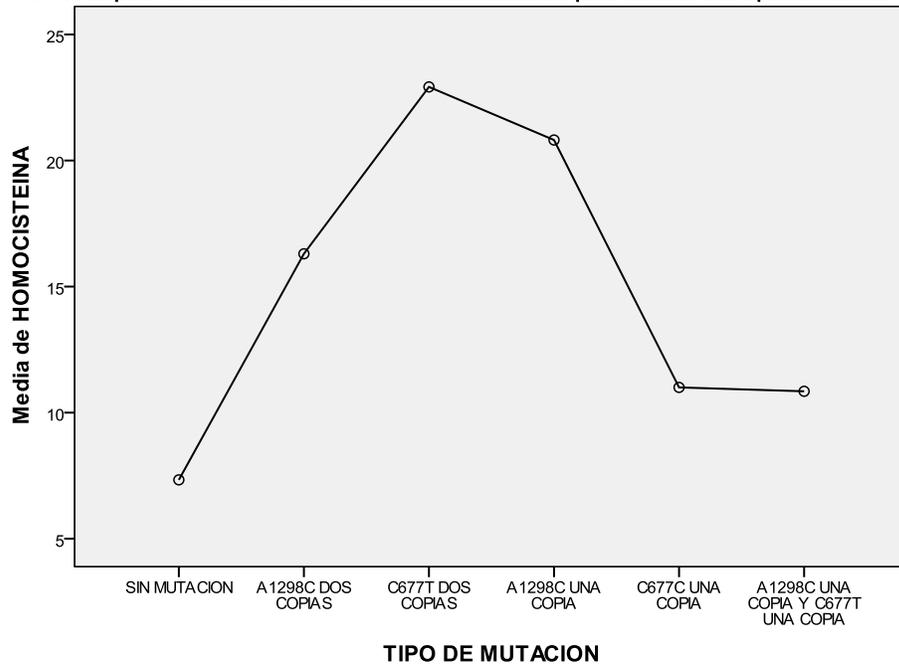
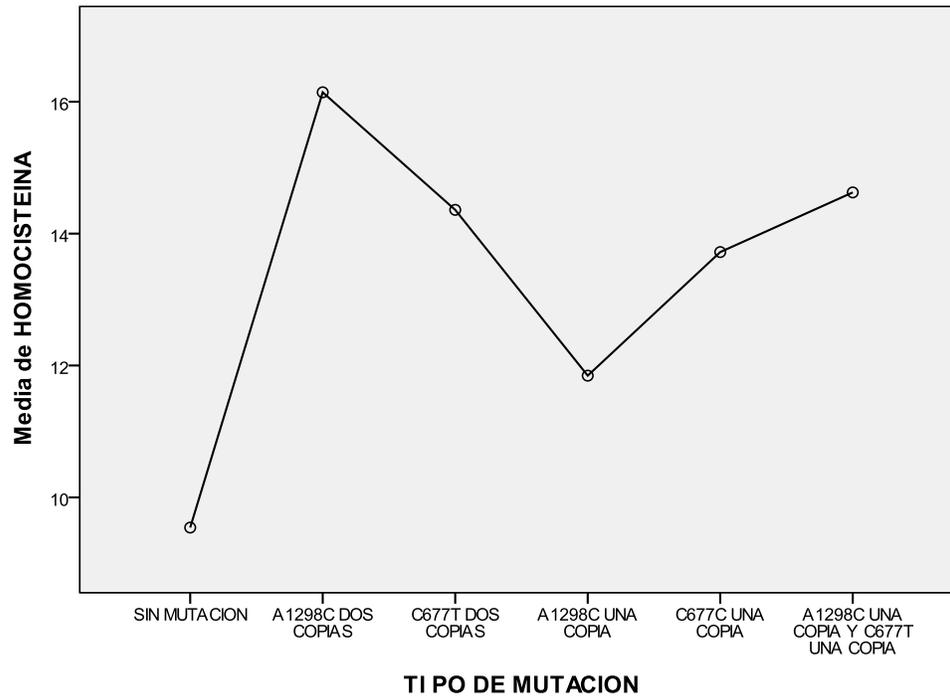


Grafico que muestra el comportamiento de la media de homocisteina en sujetos que tuvieron trombosis y en relacion al tipo de mutacion



## DISCUSION

Es diversa la información sobre la presencia de polimorfismos de la enzima metilentetradihidrofolato reductasa (MTHFR) y su relación con hiperhomocisteinemia y el riesgo cardiovascular. En sujetos con un incremento en los niveles de homocisteína se ha encontrado la presencia de los polimorfismos C677T y A1298C independientemente a si tuvieron o no trombosis.<sup>36</sup> Nosotros encontramos concordancia con ese hallazgo ya que los pacientes tuvieron una tendencia al incremento de homocisteína en presencia de polimorfismos C677T y A1298C en esa misma condición.

Hay evidencia de que la presencia de polimorfismos de la MTHFR se han visto relacionados a trombosis en diversos sitios<sup>37,38,39</sup> sin embargo en relación a la presencia de trombosis pulmonar y en IAM ha sido poco investigado.

En México se ha reportado alta frecuencia del polimorfismo 677T, desde 44% hasta 58%, sin haber sido determinado en ese estudio que implicación tiene en el riesgo cardiovascular.<sup>39</sup> En este estudio encontramos que 197 sujetos que presentaron trombosis, 174 (88%) eran positivos para cualquier tipo de polimorfismo ya sea C677T o A1298C y al compararlos con los que no tuvieron trombosis hubo diferencia estadísticamente significativa. En sujetos con presencia del polimorfismo C677T de una sola copia observamos una tendencia 6 veces más a presentar TEP lo cual es similar a lo encontrado en otros estudios.<sup>40,41</sup> Un hallazgo relevante en esta serie es que en presencia del polimorfismo C677T con una copia hay una tendencia a asociarse con TEP y que el polimorfismo A1298C es mas frecuente en sujetos que no lo presentaron, lo cual ameritaría estudios

prospectivos con mayor número para evaluar el significado de este hallazgo. Sin embargo se conoce en relación a TEP y la extensión de la misma que el polimorfismo C677T puede estar relacionados a casos graves de TEP, aunque esto solamente ha sido sustentado en estudios anecdóticos con reportes de casos<sup>42,43</sup>.

En cuanto a la prevalencia de TEP y de IAM en presencia de los polimorfismos C677T y A1298C no ha sido específicamente estudiado, aunque se ha reportado que la prevalencia de estos polimorfismos podría estar muy relacionada con la etnia y con otras condiciones específicas como cardiopatías congénitas.

Hay estudios que han indicado que hay diferencias en cuanto a las frecuencias de los polimorfismos de C677T and A1298C entre grupos étnicos, sospechando que algunas enfermedades podrían estar relacionadas con alteraciones del metabolismo de los folatos.<sup>44</sup>

Como se sabe el gen MTHFR localizado en el locus 1p36.3 presenta 11 exones. Frosst identificó que la sustitución de la citosina (C) por timina (T) en el nucleótido 677, genera un cambio de alanina por valina en el dominio catalítico de la enzima y que el estado homocigoto T/T causa la disminución de hasta el 70% de la actividad, lo que determina un aumento de Homocisteína cuando la ingesta de ácido fólico es insuficiente.<sup>45, 46</sup>

Diversos estudios en algunos países han encontrado que existe un componente étnico de susceptibilidad en la prevalencia del polimorfismo 677CT; por ejemplo en población italiana, la frecuencia del alelo T es de un 44-46%; en población

hispana de Estados Unidos, del 42%; en población francesa, del 36% y en población japonesa, del 34%.<sup>47,48,49</sup>

En población mexicana, el polimorfismo 677CT es aún más frecuente; en mestizos, un 44-58% y en población indígena tarahumara, el 36%. Las frecuencias genotípicas para el estado homocigoto T/T publicadas para población mexicana mestiza varían del 19 al 34,8%.<sup>50,51, 52</sup>

El polimorfismo 677CT del gen MTHFR se ha encontrado en mayor proporción en pacientes y madres de pacientes con Cardiopatías congénitas que en población sana, lo que indica que la presencia del polimorfismo es un factor de riesgo de esta enfermedad. Además, la presencia del genotipo T/T en pacientes con Cardiopatía congénita se Asocia al aumento de la Homocisteína en líquido amniótico durante el embarazo.<sup>53,54</sup>

En esta serie la cual fue evaluada a partir de la presencia de trombosis encontramos una gran diversidad de trombosis en condiciones no cardiovasculares y la prevalencia de pacientes con TEP asociados a la presencia de los polimorfismos C677T y A1298 C en una población de un hospital de tercer nivel privado es de 17%, y de IAM del 2%. Por lo que la opinión sugerida por otros autores de que una alteración en el metabolismo de los folatos, debería ser planteada en una población con prevalencia alta de estos polimorfismos.

En cuanto al estudio específico de la presencia de estos polimorfismos con alteraciones cardiovasculares, nosotros encontramos que el 100% de los pacientes con SICA con elevación del ST fueron positivos para una mutación del gen de MTHFR. En 5 de los 6 pacientes hubo involucro de la pared inferior y

solamente un paciente tuvo involucro de la pared anterior. A pesar de los diversos resultados publicados en cuanto la asociación polimorfismos en MTHFR y el riesgo cardiovascular, algunos con relación positiva y otros sin relación, dos meta análisis sugieren la relación positiva entre la presencia del polimorfismo C677T y el incremento en el riesgo cardiovascular <sup>55,56</sup>. Más allá del estudio de una relación entre polimorfismos de MTHFR y el riesgo cardiovascular, se ha buscado si hay asociación entre la severidad del cuadro clínico y presencia de estos polimorfismos. En 2011 un estudio realizado en México de casos y controles, cuyo objetivo era determinar la importancia que pudiera tener la presencia del polimorfismo C677T de MTHFR, en sujetos con SICA y elevación del ST y no se informó asociación <sup>57,58</sup>, ese hallazgo es similar con nuestros resultados, en donde el C677T no mostro asociación en sujetos con SICA y elevación del ST, pero si tuvo significancia estadística la asociación de este grupo de pacientes con el polimorfismo A1298C de dos copias ( homocigotos).

Limitaciones. No tuvimos factores confusores con edad y género, sin embargo nosotros creemos que se requiere del análisis prospectivo para evaluar confusores como factores de riesgo de comorbilidad asociada mediante un estudio multivariado y de contraste con otros hallazgos específicos del IAM. No encontramos relación a la presencia de otros factores protrombóticos tales como anticardiolipina, factor Leyden, factor II que pudieran condicionar un desenlace de trombosis y su relación con polimorfismos en la enzima MTHFR, pero cabe mencionar que hubo un buen número de estos sujetos en la cual no se solicitaron específicamente, por lo que este dado no es evaluado realmente en todos. Debido

a la falta de datos en el expediente electrónico, no se logró documentar la severidad del cuadro de TEP ni la extensión del trombo en la vasculatura pulmonar, para determinar su relación con los polimorfismos.

Por otro lado el poder relacionar un estado nutricional no es factible en este tipo de estudios pero si genera la posibilidad de que este factor específico de la dieta, sea investigado mediante ensayos clínicos controlados.

## **CONCLUSIÓN**

La presencia de polimorfismos en el gen de la enzima MTHFR se relaciona con eventos trombóticos en sitios anatómicos como arterias coronarias, arterias cerebrales, vena porta, seno longitudinal, vena axilar y mesentérica.

Hay tendencia del incremento de homocisteína sérica en la presencia los polimorfismos C677T y A1298C. No hubo asociación entre factores protrombóticos y la presencia de los polimorfismos de MTHFR.

La prevalencia de TEP fue del 17% lo cual se asocia con el polimorfismo C677T de una copia. La prevalencia de IAM fue del 2% y se encontró asociación con la presencia del polimorfismo A1298C.

Los resultados de este estudio nos llevan a considerar que es necesario realizar un estudio prospectivo multicéntrico en el cual se pueda evaluar si los hallazgos son reproducibles y si hay asociación específica con estos eventos cardiovasculares.

1. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, Fowler B, Bakkeren JAJM, Schoonderwaldt HC, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985;313:709–15.
2. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *New Engl J Med* 1991;324:1149–55.
3. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877–81.
4. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704–9.
5. Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049–57.
6. Bostom AG, Selhub J, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC. Methionine intolerance with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Ir J Med Sci* 1995;164s(S15):3.
7. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775–81.

8. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Brie't E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759–62.
9. D'Angelo A, Mazzola G, Crippa L, Fermo I, D'Angelo SV. yperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997;82:211–9.
10. Kang SS, Wong P, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991;48: 536–45.
11. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7–9.
12. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111–3.
13. Kluitjans LA, van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens E, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35–41.
14. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in the US physicians. *Circulation* 1996;94:2410–6.

15. van Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Vasikaran SD, Taylor RR. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:21–3.
16. Christensen B, Frosst P, Lussier-Cacan S, Selhub J, Goyette P, Rosenblatt DS, et al. Correlation of a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with plasma homocysteine in patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:569–73.
17. Verhoef P, Kok FJ, Kluijtmans LAJ, Blom HJ, Refsum H, Ueland PM, et al. The 677 C3T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: associations with plasma total homocysteine levels and risk of coronary atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 1997;132:105–13.
18. Margaglione M, D'Andrea G, d'Addetta M, Giuliani N, Cappucci G, Iannaccone L, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase TT677 genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the FV Leiden and the prothrombin A20210 mutation. *Thromb Haemost* 1998;79:907–11.
19. Gemmati D, Serino ML, Trivellato C, Fiorini S, Scapoli GL. C677T substitution in the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for venous thrombosis and arterial disease in selected patients. *Haematologica* 1999;84:824–8.
20. Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P, Taioli E, Zighetti ML, Bignell M, et al. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (Factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1662–6.

21. Kluijtmans LAJ, den Heijer M, Reitsma PH, Heil SG, Blom HJ, Rosendaal FR. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79:254–8.
22. van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neuraltube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044–51.
23. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64:169–72.
- 24.- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81 : 165-76.
- 25.- Alfthan G, Pekkanan J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonem M, Tuomilehto J. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106 : 9-19.
- 26.- Faraci FM. Hyper homocysteinemia: A million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Basic Biol* 2003; 23 : 371-3.
- 27.- Wald DS, Low M, Marris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence of causality from meta-analysis. *BMJ* 2002; 325 : 1202-6.
- 28.- Sastry BKS, Nair KG, Nair SR, Ashavaid TF, Dalal JJ, Eghilm FF. Methylene tetra hydrofolatate reductase gene polymorphism and hyperhomocysteinemia as

risk factors for coronary heart disease in Indian population. J Assoc Physicians India 2002; 24 : 509-15.

29.- Deepa R, Velmurugan K, Saravanan G, Karkuzhali K. Dwarkanath V, Mohan V, et al. Absence of association between serum homocysteine levels and coronary artery disease in South Indian males. Indian Heart J 2001; 53 : 44-7.

30.- Gheye S, Lakshmi AV, Krishna TP, Krishnaswamy K. Fibrinogen and homocysteine levels in coronary heart disease. Indian Heart J 1999; 51 : 499-502.

31.- Chako KA. Plasma homocysteine levels in patients with coronary heart disease. Indian Heart J 1998; 50 : 295-9.

32.- Chambers JL, Obeid OA, Refsum H, Ueland P, Hackell D. Hooper J, et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in UK, Indian Asians and Europeans. Lancet 2000; 355 : 523-7.

33.- Pu14. ri A, Gupta DK, Diwedi RN, Bhardwaj RR, Narayan VS, Singh S. Homocysteine and lipid levels in young patients with coronary artery disease. J Assoc Physicians India 2003; 51 : 681-5.

34.- Khare A, Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Mohanty D. Combination of Thrombophilia markers in acute myocardial infarction. Indian J Med Sci 2004; 58 : 381-8.

35.- Nair KG, Nair SR, Ashavaid TF, Dalai JS, Eghlin FF. 16. MTHFR gene mutation and hyperhomocysteinemia as risk factors in coronary heart disease in Indian population. J Assoc Physicians India 2002; 50 : 9-15.

- 36- Jitender K, Swapan K, Priyanka S, et al. Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population. *Journal of Human Genetics* December 2005, Volume 50, Issue 12, pp 655-663.
- 37.- Gouveia LO1, Canhão P. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis-  
-a meta-analysis.
- 38.- Mohammad Saadatnia, Mansour Salehi, Ahmad Movahedian. Factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II GA20210, and methylenetetrahydrofolate reductase in cerebral venous and sinus thrombosis: A case-control study. *J Res Med Sci.* 2015 Jun; 20(6): 554–562.
- 39.- Yogesh K, Vijay B. Portal Vein Thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar; 5(1): 22–40.
- 39.- Sánchez R, Galaviz C, Sierra J. Polimorfismo 677CT del gen de la metilentetradihidrofolato reductasa y cardiopatías congénitas aisladas en población Mexicana. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):158–163.
- 40.- Simone, B, De Stefano, V, Leoncini, E, Zacho, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor v Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetethraydrofolate reductase C677T : A meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European Journal of Epidemiol.* 2013 Aug; 28(8): 621–647.
- 41.- Zhang P, Gao X, Zhang Y, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and venous thromboembolism risk in the Chinese population: a meta-analysis of 24 case-controlled studies. *Angiology.* 2015 May;66(5):422-32.

- 42.- Cho KH, Jeong MH, Sim DS, et al. Pulmonary thromboembolism due to severe hyperhomocysteinemia associated with a methyltetrahydrofolate reductase mutation. *Korean Journal Intern Med.* 2013 Jan;28(1):112-5.
- 43.- Tonetti C, Ruivard M, Rieu V. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by a pulmonary embolism in a young adult. *British Journal of Haematology.* 2002 Nov;119(2):397-9.
- 44.- Véjar A, Del Moral-Hernández O, Alarcón-Romero C, et al. Ethnic variation of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate-reductase (MTHFR) gene in southwestern Mexico. *Genet Mol Res.* 2014 Sep 29;13(3):7950-7.
- 45.- Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet.* 1994;7:195–200.
- 46.- Frosst P, Blom H, Milos R. Identification of a candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111–3.
- 47.- Botto LD. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151:862–77.
- 48.- Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet.* 2003;40:619–25.

- 49.- Gue´ant-Rodriguez RM, Gue´ant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, Bronowicki JP, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 6777T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:701–7. 11–13.
- 50.- Mutchinick OM, Lopez MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE; RYVEMCE collaborative Group. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab.* 1999; 68:461–7.
- 51.- Gonza´lez-Herrera L, Garc´ıa-Escalante G, Castillo-Zapata I, Canto-Herrera J, Pinto-Escalante D, D´ıaz-Rubio F, et al. Frequency of thermolabile variant defects in the State of Yucatan, Mexico. *Clin Genet.* 2002;62:394–8.
- 52.- Davalos RIP, Olivares P, Castillo MT, Cantu´ JM, Ibarra B, Moran MC. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo neural-tube defect parents, control mestizo and native populations. *Ann Genet.* 2000;43:89–92.
- 53.- Junker R, Kotthoff S, Heintich V, Halimeh S, Kosch A, Koch HG, et al. Infant Methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype is a risk factor for Congenital heart disease. *Cardiovasc Res.* 2001;51:251–4.
- 54.- Wenstrom KD, Johanning GL, Johnston KE, Dubard M. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:806–17.

- 55.- Hou X, Chen X, Shi. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility: A meta-analysis. *Gene*. 2015 Jul 1;565(1):39-44.
- 56.- Xuan C1, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Archives of Medical Research* 42 (2011) 677- 685.
- 57.- Isordia-Salas I1, Trejo-Aguilar A, Valadés-Mejía MG, et al. C677T polymorphism of the 5,10 MTHFR gene in young Mexican subjects with ST-elevation myocardial infarction.
- 58.- Gonzalez-Porras J, Martin-Herrero F, Garcia-Sanz R. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent coronary event in young patients irrespective to the MTHFR C677T polymorphism. *Thromb Res*. 2007;119(6):691-8.