

INFLUENCIA DE LOS HAPLOTIPOS H1 Y H3 DEL GEN DEL RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C (EPCR) Y DE LOS NIVELES DE EPCR SOLUBLE SOBRE EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA EN PORTADORES DE LA MUTACIÓN G20210A DE LA PROTROMBINA

P. Medina¹, S. Navarro¹, A. Estellés¹, A. Vayá², Y. Mira², F. Ferrando², P. Villa², R.M. Bertina², F. España¹

¹Centro de Investigación y ²Departamento de Biopatología Clínica, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ³Hemostasis and Thrombosis Research Centre, Departamento de Hematología, Leiden University Medical Centre, Leiden, Holanda

Fundamentos: Dos haplotipos del gen del receptor endotelial de la proteína C (EPCR), H1 y H3, modifican el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). El H3 se asocia con niveles elevados de EPCR soluble (sEPCR).

Objetivo: El objetivo fue comprobar si estos haplotipos, representados por los polimorfismos 4678G/C y 4600A/G respectivamente, así como los niveles de sEPCR, modifican el riesgo de TEV en portadores de la mutación G20210A de la protrombina.

Métodos: Genotipamos estos dos polimorfismos en 257 portadores del alelo 20210A: 93 pacientes con TEV (propósitos) y 164 familiares (13 de ellos sintomáticos) de 84 de los propósitos.

Resultados: Entre los 93 propósitos, la probabilidad de estar libre de trombosis a los 40 años fue menor en los 27 con el alelo 4600G (22%) que en los 66 sin él (53%) ($p=0.011$). Por el contrario, la probabilidad de estar libre de trombosis a los 40 años fue similar en los de genotipo 4678GG y en los 4678CC ($p=0.386$). En el estudio familiar (1584 propósitos y 164 familiares), la probabilidad de estar libre de trombosis a los 40 años fue significativamente menor en los 52 portadores (60%) del alelo 4600G que en los 196 no portadores (85%) ($p<0.001$). La frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo 4678G/C fueron similares en sintomáticos y asintomáticos, pero en los sintomáticos la frecuencia del alelo 4600G era mayor que en los asintomáticos ($p<0.001$). Tras ajustar por edad, sexo, factor V Leiden y el polimorfismo 4678G/C, el riesgo de TEV fue 2,6 veces mayor en los portadores del alelo 4600G (IC 95%= 1,3-5,3) o del genotipo AG/GG (OR= 2,5; 1,1-4,8) que los del alelo A o del genotipo AA. Después de excluir a los pacientes con anticoagulación oral, los 78 sintomáticos tenían niveles de sEPCR mayores que los 151 asintomáticos ($p<0.001$). El percentil 80% de sEPCR en los 151 asintomáticos era 146 ng/ml. De los 78 sintomáticos, 32 (41%) tenían niveles de sEPCR > 146 ng/ml, comparado con 30 de los 151 (20%) asintomáticos (OR 2,8; IC 95%= 1,5-5,1). La estratificación por cuantiles de sEPCR mostró una relación dosis respuesta con el riesgo de TEV (Ors= 1,4; 2,9 y 4,6 para el 2º, 3º y 4º cuartil comparado con el 1º; $p=0.001$). En todos los casos, el ajuste por edad, sexo no cambió significativamente los ORs. En el análisis multivariante, cuando la presencia del alelo 4600G y el nivel de sEPCR > 146 ng/ml se introdujeron juntos en el modelo, el sEPCR > 146 permaneció significativamente asociado con el riesgo de TEV (OR= 2,2; 1,2-6,8) mientras que la presencia del alelo 4600G ya no se asoció con el riesgo de TEV (OR= 1,5; 0,6-5,4).

Conclusión: Estos resultados indican que la presencia del alelo 4600G del gen del EPCR aumenta significativamente el riesgo de TEV que ya poseen los portadores de la mutación 20210A de la protrombina, debido a su asociación con los altos niveles de sEPCR.

Ayudas del Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS PI050844, PI050799 y Red RECAVA RD06/0014/0004), de la Fundación Mutua Madrileña y de la Conselleriade Sanitat (AP-031/07).