

## Frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T en pacientes cubanos con trombofilia

Frequency of MTHFR C677T polymorphism in Cuban patients with  
thrombophilia

María Teresa Martínez Echevarría<sup>1\*</sup>

Karina Casanueva Calero<sup>1</sup>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito<sup>1</sup>

Bisleydis Hernández Acea<sup>1</sup>

Maiyurik Gómez León<sup>1</sup>

Gissel García Menéndez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: trombofilia@hha.sld.cu

### RESUMEN

**Introducción:** La hiperhomocisteinemia está asociada a un incremento del riesgo de eventos trombóticos. Aunque aún no se define su papel en la patogénesis de la trombosis, se plantea que los genotipos heterocigoto CT y homocigoto TT del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de la hiperhomocisteinemia. La frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T varía notablemente en cada población.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T en un grupo de adultos jóvenes cubanos con historia de al menos un evento trombótico.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en un grupo de 132 pacientes con edades comprendidas entre 18-50 años, de ambos sexos, provenientes de la consulta de hematología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La detección del polimorfismo MTHFR C677T se realizó mediante el estuche comercial Lightmix<sup>®</sup> in-vitro diagnostics MTHFR C677T.

**Resultados:** El 67,80 % presentó el alelo C y el 32,20 % el alelo T, de ellos 47, 73 % fueron heterocigotos y 8,33 % homocigotos. Solo el 43,94 % (58) presentó el genotipo normal CC.

No se encontró asociación estadísticamente significativa con respecto al género, el color de la piel y el diagnóstico clínico.

**Conclusiones:** Se constató que la frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T es alta entre los pacientes cubanos con trombofilia, incluyendo a las abortadoras habituales.

**Palabras clave:** trombofilia; abortadoras; metilentetrahidrofolato reductasa; polimorfismo MTHFR C677T.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of thrombotic events. Although its role in the pathogenesis of thrombosis is not yet defined, it is proposed that the heterozygous CT and homozygous TT genotypes of the methylenetetrahydrofolate reductase gene constitute a risk factor for the development of hyperhomocysteinemia. The frequency of MTHFR C677T polymorphism varies markedly in each population.

**Objective:** To determine the frequency of MTHFR C677T polymorphism in a group of young Cuban adults with a history of at least one thrombotic event.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional study was carried out in a group of 132 patients aged 18-50 years, of both sexes, from the hematology clinic of Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital. MTHFR C677T polymorphism was detected using the Lightmix® in-vitro diagnostics commercial kit MTHFR C677T.

**Results:** 67.80% presented the C allele and 32.20% presented the T allele, of which 47.73% were heterozygous and 8.33% were homozygous. Only 43.94% (58) presented the normal CC genotype. No statistically significant association was found regarding gender, skin color and clinical diagnosis.

**Conclusions:** It was found that the frequency of MTHFR C677T polymorphism is high among Cuban patients with thrombophilia, including women who have usually experienced miscarriage.

**Keywords:** thrombophilia; miscarriage patients; methylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR C677T polymorphism.

Recibido: 01/10/2019

Aprobado: 09 /10/2019

## Introducción

La trombofilia se produce debido a una alteración en el sistema de la hemostasia, que predispone a la trombosis. Es primaria cuando se repite al nivel familiar (hereditaria) o secundaria, cuando se asocia a un factor de riesgo adquirido, que puede ser transitorio o permanente.<sup>(1)</sup>

Según su localización, la trombosis puede generar enfermedades con elevada morbilidad y mortalidad como el infarto agudo de miocardio (IMA) y el accidente cerebrovascular (ictus). De los 40 millones de muertes ocurridas en el mundo en 2015, 17,7 millones se debieron al IMA.<sup>(2)</sup> Estudios realizados en Cuba en el año 2016 mostraron que el IMA y el ictus fueron la segunda y tercera causas de muerte, respectivamente.<sup>(3)</sup>

En los últimos años se ha investigado el papel de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la fisiopatología de la trombosis.<sup>(4)</sup> La MTHFR es una enzima del metabolismo de los folatos que cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, el cual es un cosustrato para la remetilación de la homocisteína a metionina.<sup>(5)</sup>

El gen que codifica para esta enzima se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.3, OMIM 607093, Genebank ID 4524) y en él se describen 10 polimorfismos.<sup>(6)</sup> De ellos, el más estudiado es el C677T, que origina una variedad termolábil de la enzima que, en los sujetos homocigotos (genotipo TT) muestra una reducción cercana al 50 % en la capacidad de donar grupos metilo a la enzima metionina sintetasa, con lo que disminuye la velocidad de conversión de homocisteína a metionina, elevándose así, los niveles de homocisteína en sangre.<sup>(7)</sup>

Estudios recientes relacionan a la hiperhomocisteinemia con el IMA y el ICTUS.<sup>(4,8,9)</sup> En las mujeres embarazadas se ha observado que los polimorfismos en la MTHFR predisponen al aborto espontáneo durante el primer trimestre.<sup>(10)</sup>

En la población de América del Norte de origen caucásico la frecuencia genotípica del polimorfismo MTHFR C677T es del 17 %.<sup>(11)</sup> En los países hispanos, específicamente en Latinoamérica y el Caribe, la frecuencia genotípica del polimorfismo MTHFR C677T varía del 30 al 59 %.<sup>(12)</sup>

En Cuba no existen datos disponibles al respecto. Es por ello que en el presente trabajo nos proponemos evaluar, por primera vez, el comportamiento de la frecuencia del polimorfismo

MTHFR C677T en un grupo de pacientes cubanos menores de 50 años con historia de, al menos, un evento trombótico.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el periodo comprendido de enero de 2017 a enero de 2018. De un total de 153 pacientes remitidos al laboratorio de Genética molecular del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, se incluyeron 132 adultos menores de 50 años, de ambos sexos, con antecedentes patológicos personales y familiares de trombosis. Se excluyeron 21 pacientes con enfermedad asociada a trombosis. En la muestra estudiada, 65 individuos tenían diagnóstico clínico de trombosis venosa profunda en miembros inferiores (TVP), siete de ictus y dos de IMA. En el caso de las mujeres, 58 presentaron más de tres abortos en el primer trimestre del embarazo.

*Obtención del ácido desoxirribonucleico (ADN).* Se colectaron 3 mL de sangre periférica en tubos Venosafe® (Terumo Europe nv) con ácido etilendiamintetraminoacético disódico. La extracción del ADN se realizó a partir de sangre total mediante el estuche comercial High Pure PCR Template Preparation®,<sup>(13)</sup> siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>(13)</sup> El ADN obtenido se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop One® (Thermo Scientific). El ADN se conservó a -20 °C hasta su uso.

*Detección del polimorfismo.* La detección del polimorfismo C677T en el gen de la MTHFR, se realizó mediante PCR (del inglés *polimerase chain reaction*) en tiempo real, utilizando el estuche comercial Lightmix® in-vitro diagnostics MTHFR C677T.<sup>(14)</sup> Las reacciones de amplificación se realizaron en un termociclador LightCycler® 96.<sup>(13)</sup> La interpretación de las curvas de fusión obtenidas se realizó mediante el software 1.1 del termociclador, siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>(14)</sup>

Los datos se analizaron mediante el programa SPSS para Windows, versión 20.0. La muestra se caracterizó a través de las variables demográficas género (femenino y masculino, según la condición biológica del paciente), color de la piel (blancos y no blancos) y diagnóstico clínico (impresión diagnóstica). Para la caracterización de estas variables se empleó la estadística descriptiva, utilizando las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes por tratarse de variables cualitativas. También se calcularon la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo MTHFR C677T. Para evaluar la asociación entre los

genotipos del polimorfismo MTHFR C677T con las variables de interés, se realizaron tablas de contingencia y se emplearon pruebas estadísticas (Chi-cuadrado de Pearson). Se consideró que existe asociación entre estas variables cuando la probabilidad asociada fue menor de 0,05 ( $P \leq 0,05$ ).

*Consideraciones éticas.* Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en la investigación; respetando los principios éticos para las investigaciones biomédicas planteados en la declaración de Helsinki.<sup>(15)</sup> Antes de proceder a los estudios complementarios se les explicó a los pacientes todos los beneficios y riesgos de cada proceder, informándoles sus resultados en el período de tiempo establecido. También se les comunicó que, de no acceder a participar en la investigación o abandonarla, no se afectaría la atención médica requerida.

Las muestras de los pacientes que accedieron a participar en el estudio y el ADN obtenido a partir de ellas, fueron destruidas una vez terminado el trabajo por lo que no se emplearon con otros fines. Los resultados obtenidos se informaron a los médicos de asistencia para la evaluación de la conducta a seguir.

## Resultados

Del total de individuos estudiados ( $n = 132$ ), el 67,80 % (179) presentó el alelo normal C, mientras que el 32,2 % (85) presentó el alelo mutado T. El 47,73 % (63) de los pacientes presentó el genotipo heterocigoto, y el 8,33 % (11) el homocigoto mutado, para un total de 56,06 % de sujetos con el genotipo mutado. Solo el 43,94 % (58) presentó el genotipo normal CC (tabla 1).

**Tabla 1** - Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo MTHFR C677T

Genotipos (n=132)	n	%	Alelos (n=264)	n	%
CC	58	43,94	C	179	67,80
CT	63	47,73	T	85	32,20
TT	11	8,33			
Total	132	100	Total	264	100

La muestra estudiada quedó conformada por 63,6 % de individuos blancos (84) y 36,3 % de no blancos (16), de ellos 74,2 % (98) fueron del género femenino y el 25,8 % (34) del

masculino. Ninguno de ellos estuvo significativamente asociado al polimorfismo MTHFR C677T.

En la tabla 2 se describe la frecuencia de los genotipos del polimorfismo MTHFR C677T para cada diagnóstico clínico estudiado. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre ellos ( $p = 0,068$ ).

**Tabla 2** - Frecuencia genotípica del polimorfismo MTHFR C677T

Genotipos (%)	Enfermedades diagnosticadas				Total (%)
	TVP (%)	Ictus (%)	IMA (%)	Abortadoras (%)	
CC	36 (27,27)	1 (0,76)	0	21 (15,91)	58 (100)
CT	25 (18,94)	6 (4,55)	2 (1,52)	30 (22,73)	63 (100)
TT	4 (3,03)	0	0	7 (5,30)	11 (100)
Total	65 (49,24)	7 (5,31)	2 (1,52)	58 (43,94)	132 (100)

$p = 0,068$

Se calculó la frecuencia alélica del polimorfismo MTHFR C677T para cada diagnóstico estudiado para esclarecer la posible asociación entre ellos, pero en todos los casos predominó la presencia del alelo normal y no pudimos demostrar asociación estadísticamente significativa entre el alelo mutado y el diagnóstico clínico estudiado (tabla 3).

**Tabla 3** - Frecuencia alélica en las enfermedades estudiadas

Alelos (%)	Enfermedades estudiadas			
	TVP (%)	Ictus (%)	IMA (%)	Abortadoras (%)
C	97 (74,62)	8 (57,14)	2 (50)	72 (62,07)
T	33 (25,38)	6 (42,86)	2 (50)	44 (37,93)
Total	130 (100)	14 (99,99)	4 (100)	116 (100)

## Discusión

Los distintos estudios que han analizado el polimorfismo C677T en grupos de poblaciones sanas a lo largo del mundo, mostraron rangos muy bajos de la frecuencia del alelo T en etnias de sudafricanos, africanos, afroamericanos y caucásicos, los cuales van del 4,5 % al 28 %. Mientras que en los países hispanos con un alto mestizaje, se ha evidenciado una frecuencia alélica que va del 30 % al 59 %.<sup>(12)</sup> Debido a esto y a la imposibilidad de realizar

estudios similares en la población cubana sana, decidimos investigar la frecuencia alélica del polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con trombofilia, encontrando que la frecuencia del alelo normal C (67,80 %) es superior a la del alelo mutado T (32,30 %). Esto concuerda con los hallazgos obtenidos en varios estudios realizados en pacientes con trombofilia en Latinoamérica.<sup>(16)</sup>

Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes mexicanos con trombofilia, se observó una frecuencia genotípica del 72 % para el genotipo mutado,<sup>(17)</sup> la cual es particularmente alta en comparación con el 56,06 % encontrado por nosotros y que resulta similar a las encontradas en poblaciones sanas hispanoparlantes como Nicaragua (58 %), Colombia (59, 14 %) México (60 %) y Costa Rica (47 %).<sup>(12,16,18,19)</sup>

Estos resultados muestran que, en los pacientes cubanos con trombofilia, predomina el alelo normal C para el polimorfismo MTHFR C677T y el genotipo mutado presenta una frecuencia genotípica similar a la que se presenta en otras poblaciones sanas de Hispanoamérica. Por lo que la presencia de este polimorfismo pudiera no ser un factor de riesgo para estos pacientes.

En un estudio realizado en la población mexicana se encontró que la heterogeneidad y el grado de mestizaje son factores que pueden incidir en la frecuencia alélica, al grado de considerarla un marcador genético de la población latina e indoamericana concluyendo que el alelo T del MTHFR pudiera ser un factor de riesgo en algunos grupos étnicos y en otros no.<sup>(12)</sup> Sin embargo, los análisis realizados en varias poblaciones muestran que, si bien no se observan diferencias estadísticamente significativas asociadas a los diferentes grupos poblacionales que las componen, es notable que existe un predominio del polimorfismo MTHFR C677T de un grupo con respecto a otro. Los estudios realizados en la población brasileña muestran un ligero predominio en los mestizos (53 %) sobre los blancos (47,7 %), mientras que los realizados en Singapur muestran un predominio de los chinos (48,7 %) sobre los indios (24,4 %) y los malayos (19,9 %).<sup>(18)</sup> Por otra parte, los realizados en Estados Unidos muestran un predominio más notable en los hispanos (42, 3 %) sobre los blancos (29 %) y los afroamericanos (12, 5 %).<sup>(20)</sup> Estos resultados son similares a los encontrados por nosotros, en ellos se puede apreciar un predominio del polimorfismo MTHFR C677T en los individuos con color de la piel blanco sobre los no blancos. Esto pudiera deberse a que en el genofondo de la población cubana es predominante el aporte realizado por los españoles.<sup>(1)</sup> Los estudios realizados en la población española demuestran que la frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T es alta y varía entre 50-63,4 %<sup>(20,21)</sup> lo cual se acerca a las

cifras encontradas por nosotros en los individuos de color de piel blanco. No obstante, debido a los resultados obtenidos, no podemos considerarla como un factor de riesgo para ninguno de los grupos étnicos estudiados.

En el presente trabajo se estudiaron más mujeres que hombres, debido a que incluyó un gran número de abortadoras habituales con antecedentes patológicos familiares y personales de trombosis. Es por ello que se puede apreciar un predominio del polimorfismo MTHFR C677T en el género femenino. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas asociadas al género, lo cual coincide con los resultados obtenidos por otros autores.<sup>(22,23)</sup>

Al analizar la presencia del polimorfismo MTHFR C677T en el grupo de abortadoras incluidas en este estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, no obstante, puede observarse el predominio del genotipo mutado en ellas. Estos resultados son similares a los encontrados por otros autores.<sup>(24,25)</sup> El mecanismo por el cual la MTHFR estaría implicada en las pérdidas de embriones, no es claro aún. Uno de los modelos propuestos se relaciona con el metabolismo del ácido fólico o con posibles anomalías en la meiosis, produciendo alteraciones cromosómicas en pacientes que portan la mutación.<sup>(10)</sup> El otro modelo relaciona a la hiperhomocisteinemia generada por la mutación con la aparición de defectos en el tubo neural del feto.<sup>(25)</sup>

Los estudios realizados en mexicanos que muestran elevadas frecuencias para el alelo mutado T, tienden a reportar una baja asociación entre el polimorfismo C677T y otras enfermedades.<sup>(12)</sup> Nuestros resultados sugieren que, en la muestra analizada, el polimorfismo MTHFR C677T no se encuentra asociado a los diagnósticos clínicos estudiados; pero puede observarse un predominio de este en los pacientes con IMA e ictus, no así en aquellos con TVP. Aunque el polimorfismo MTHFR C677T se asocia con una hiperhomocisteinemia leve-moderada, no existe una asociación sólida entre este polimorfismo y la trombosis. Algunos autores han encontrado asociación entre el polimorfismo MTHFR C677T y los eventos trombóticos,<sup>(8,26)</sup> otros, sin embargo, no han podido demostrarla.<sup>(27,28)</sup>

Este trabajo constituye el primero de su tipo realizado en una pequeña muestra de la población cubana con antecedentes de trombosis y abortadoras habituales. Se constató que a pesar de que la frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T es alta entre dichos pacientes, este no constituye un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades que padecen.

Esta situación plantea la necesidad de profundizar en el tema e incrementar la cantidad de estudios sobre este polimorfismo y su posible implicación en la trombofilia y los abortos

habituales en Cuba, con diseños metodológicos alternativos. Las limitaciones del estudio radicaron en los escasos recursos materiales para poder reunir y estudiar una mayor población de pacientes.

### Referencias bibliográficas

1. Castañeda Travieso M, Carballo Treto TI, Gómez León M, Torres Yibar W, Cepero LLauger K, González Hernández O. Marcadores de trombosis en pacientes con trombofilia. *Rev Cubana Med.* 2014;53:14-24.
2. WHO. World health statistics 2017: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals: World Health Organization 2017.
3. Cuba MdSPd. Anuario estadístico de Salud 2016. In: estadísticas Dnd, ed. La Habana: MINSAP; 2016.
4. González-Porras JR, Pérez-López E, Alberca I, Lozano FS. Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología.* 2010;62:225-31.
5. Siaw-Cheok L, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics* 2015;58:1-10.
6. Goyette P, Summer JRM. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet.* 1994:195-200.
7. Oliveira KC, Verreschi ITN, Sugawara EK, Silva VC, Galera BB, Galerea MC, et al. C677T and A1298C Polymorphisms of MTHFR Gene and Their Relation to Homocysteine Levels in Turner Syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16:396-400.
8. Kumar A, Misra S, Hazarika A, Kumar P, Sagar R, Pathak A, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital based case-control study. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2016;17:359-65.
9. Pan F, Tian J, Zhang Y, Pan Y. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: Appraisal of a Recent Meta-Analysis. *DNA and Cell Biology.* 2011;31:135-8.

10. Leiva B JL, Pons GA, Rencoret PG, et al. Rol de las trombofilias en infertilidad: ¿juegan un rol? Revista Médica Clínica Las Condes 2010;21:424-31.
11. Semmler A, Moskau S, Lutz H, Meyer P, Linnebank M. Haplotype analysis of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) c.1298A>C (E429A) polymorphism. BMC Research Notes 2011;4:439.
12. Audiffred Jaramillo RI, García Cobián TA, García de Alba García JE, Rubio Arellano ED. Asociación del polimorfismo MTHFR C677T con la predominancia sintomatológica en una muestra de pacientes con esquizofrenia de Jalisco, México. Acta universitaria. 2016;26:56-64.
13. Roche. High Pure PCR Template Preparation Kit. April 2017.
14. TIBMOLBIOL. LightMix in-vitro diagnostics kit MTHFR C677T. 2016.
15. Association WM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017 ed: World Medical Association Inc; 2017:9.
16. Paredes EM, Vanegas Y, Moreira MJ. Prevalencia de la mutación C677T del gen de la Metilen Tetrahidrofolato Reductasa en los estudiantes de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de León, Nicaragua. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. 2013 3:12-6.
17. Siller Rodríguez J. Mutación del Gen de la Metilenetetrahidrofolato Reductasa (MTHFR) y Nivel Sérico de Homocisteína (Hcy) en Pacientes Mexicanos Menores de 50 años de Edad con Infarto Agudo de Miocardio -Edición Única [Tesis de maestría]. México: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey; 2007.
18. Herrera M J, Muñoz AM, Parra S BE. Factores determinantes del estado nutricional del folato y el rol de la variante genética C677T de la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Rev Chil Nutr. 2016;43.
19. Parra-Ortega I, Martínez-Arias M, López-Valladares K, Valladares K, Sánchez-Huerta JL, Barrera-Dávila L, et al. Variaciones en los alelos 677 C>T y 1298 A>C en el gen que codifica para la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y su efecto en la concentración de homocisteína en mestizos mexicanos. Rev Hematol Mex. 2015;16:115-20.
20. González-Galofre ZN, Villegas V, Martínez-Agüero M. Determinación del polimorfismo C677T de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en una población piloto de estudiantes de la Universidad del Rosario. Rev Cienc Salud. 2010;8:7-21.
21. Ramos Molina MA. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a marcadores genéticos en población andaluza [Tesis Doctoral]. Universidad de Sevilla; 2015.

22. Eloualid A, Abidi O, Charif M, El Houate B, Benrahma H, Louanjli N, et al. Association of the MTHFR A1298C Variant with Unexplained Severe Male Infertility. PLoS ONE. 2012;7.
23. Alghasham A, Settin AA, Ali A, Dowaidar M, Ismail H. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. Int J Health Sci (Qassim). 2012 Jan; 6(1): 3-11.
24. Nan Y, Li H. MTHFR genetic polymorphism increases the risk of preterm delivery. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8:7397-402.
25. Mohamed MA, El Moaty MA, El Kholy AF, Mohamed SA, Ali AI. Thrombophilic Gene Mutations in Women with Repeated Spontaneous Miscarriage. Genet Test Mol Biomarkers. 2010;14:593-7.
26. Guzmán N, Salazar LA. Frequency of Prothrombotic Risk Factors in Patients with Deep Venous Thrombosis and Controls: Their Implications for Thrombophilia Screening in Chilean Subjects. Genet Test Mol Biomarkers. 2010;14:599-602.
27. González-Devia J, Mendieta-Zerón H. Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. Rev Costarr Cardiol. 2013;15:15-22.
28. Dagan E, Baruch Y, Fiorilli M, Rozenbaum M, Rosner I, Gershoni-Baruch R. Vascular Behcet and Mutations in Thrombogenic Genes: Methylene Tetrahydrofolate Reductase, Factor V, and Prothrombin Genet Test Mol Biomarkers. 2011;16:30-5.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en este manuscrito.

### **Contribución de los autores**

1. María Teresa Martínez Echevarría, MSc. Investigador Agregado. Instructor. Laboratorio de Genética Molecular. HCQ “Hermanos Ameijeiras”. [trombofilia@hha.sld.cu](mailto:trombofilia@hha.sld.cu)

Aporte: Realizó el 75 % de los experimentos y redactó la publicación.

2. Karina Casanueva Calero. Especialista en Bioquímica. Instructor. Laboratorio de Genética Molecular. HCQ “Hermanos Ameijeiras”. [kcasanc@infomed.sld.cu](mailto:kcasanc@infomed.sld.cu)

Aporte: Realizó el 25 % de los experimentos y colaboró con la redacción.

3. Teddy Osmín Tamargo Barbeito, PhD. Especialista en Bioestadística. Investigador Titular. Profesor Titular. Departamento de Bioestadísticas. HCQ “Hermanos Ameijeiras”.

Aporte: Realizó el procesamiento estadístico.

4. Bisleydis Hernández Acea. Laboratorio de Genética Molecular. HCQ “Hermanos Ameijeiras”.

Aporte: Realizó las extracciones de ADN y tomó las muestras.

5. Maiyurik Gómez León, MSc. Especialista en Hematología. Instructor. Laboratorio Clínico. HCQ “Hermanos Ameijeiras”. maiyurik@infomed.sld.cu

Aporte: Realizó la consulta de trombofilia.

6. Gissel García Menéndez, PhD. Investigador Titular. Profesor titular. Laboratorio de Genética Molecular. HCQ “Hermanos Ameijeiras”. gisselgarcia@infomed.sld.cu

Aporte: Realizó la revisión y edición del documento.