



TEMA 6-2019:

“Polimorfismo MTHFR asociado a Enfermedad Tromboembólica Venosa”

Recibido: 00/00/2019

¹ Gretchen Flores Sandí

Aceptado: 00/00/2019

¹ Médico Especialista en Medicina Legal. Magister Scientiae en Administración de Centros y Servicios de Salud. Máster en Valoración Médica de Incapacidades y Daño Corporal. Departamento Clínico de Medicina Legal, Escuela de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica. Correo Electrónico: gretchenflores@gmail.com

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa está rara vez asociada a trombofilias hereditarias que pueden clasificarse en dos categorías principales: mutaciones de pérdida de función (deficiencias de antitrombina III, proteína C, proteína S) y mutaciones de ganancia de función (mutación del gen de la protrombina (G20210A), mutación MTHFR, Factor VIII, Factor V Leiden). Se presenta el caso de un hombre joven con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y heterocigosidad en el gen MTHFR, que ejemplifica la posibilidad de valorar esta patología en una consulta médica especializada no vascular, hematológica o reumatológica y dada la evolución clínica y los altos costos de atención médica de estos pacientes, justifica la revisión de la etiopatogenia y consecuencias clínicas de este polimorfismo, el cual provoca un desbalance homocisteína-metionina que influye en reacciones de proliferación celular, síntesis proteica, síntesis de RNA y procesos de metilación de DNA y otras sustancias a nivel celular. Sin embargo, su asociación con tromboembolismo es controvertida y no se ha podido confirmar una asociación significativa entre trombofilia hereditaria e HPTEC. Complicaciones como la que presenta el caso descrito con desarrollo de insuficiencia

cardíaca derecha, en un paciente no tributario de endarterectomía, adquieren relevancia médico legal y ética, no solo por la posibilidad de prescripción de tratamiento médico y su costo para la seguridad social, sino por su efecto en la sobrevida, lo cual evidencia la importancia de estudios para el desarrollo de nuevos fármacos profilácticos y terapéuticos y del consejo genético en casos de existir tendencia genéticamente determinada a enfermedad tromboembólica venosa.

Palabras clave

Enfermedad tromboembólica venosa; trombofilias hereditarias; polimorfismo MTHFR.

Abstract

Venous thromboembolic disease is rarely associated with hereditary thrombophilia, which can be classified into two main categories: loss of function mutations (antithrombin III, protein C, protein S) and gain-of-function mutations (prothrombin gene mutation). G20210A), MTHFR mutation, Factor VIII, Factor V Leiden). We present the case of a young man with chronic thromboembolic pulmonary hyperten-

sion (CTEPH) and heterozygosity in the MTHFR gene, which exemplifies the possibility of assessing this pathology in a specialized medical consultation that is not vascular, hematological or rheumatological; and given the clinical evolution and high medical care costs of these patients, justifies the review of the etiopathogenesis and clinical consequences of this polymorphism, which causes a homocysteine-methionine imbalance that influences reactions of cell proliferation, protein synthesis, synthesis of RNA and methylation processes of DNA and other substances at the cellular level. However, its association with thromboembolism is controversial and it has not been possible to confirm a significant association between hereditary thrombophilia and CTEPH. Complications such as that presented in the case described with the development of right heart failure, in a patient not endarterectomy tributary, acquire legal and ethical medical relevance, not only because of the possibility of prescribing medical treatment and its cost for social security, but also because its effect on survival, which demonstrates the importance of studies for the development of new prophylactic and therapeutic drugs and genetic counseling in cases of a genetically determined tendency to venous thromboembolic disease.

Key words

Venous thromboembolic disease; hereditary thrombophilias; MTHFR polymorphism.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología frecuente y grave que constituye una de las principales causas de morbilidad en el mundo occidental,⁽¹⁻³⁾ incluye trombosis venosa profunda (TVP) y/o tromboembolia pulmonar (TEP).⁽⁴⁻⁵⁾ Los principales factores de riesgo adquiridos son hospitalizaciones por enfermedades agudas o cirugías ortopédicas, abdominales o neurológicas, reposo prolongado, neoplasias malignas, paresias agudas de extremidades, traumas o fracturas, trombosis de venas superficiales, embarazo, uso de anticonceptivos orales, aumento de la edad, obesidad, tabaquismo, insuficiencia cardíaca y terapia de reemplazo hormonal.^(3,5) Rara vez está asociada a trombofilia (TF) en la población general y en la consulta del especialista no vascular, hematológico o reumatológico.⁽⁴⁾

Con respecto a las trombofilias, estas son condiciones hereditarias y/o adquiridas que predisponen a los pacientes a la trombosis y pueden no ser un marcador de riesgo de recurrencia trombótica.^(5,6) Los factores de riesgo genéticos desempeñan el papel etiopatogénico más importante en el tromboembolismo venoso (TEV) en personas menores de 50 años. Al menos un factor de riesgo heredado podría encontrarse en aproximadamente la mitad de los casos con un primer episodio de ETEV idiopática. A grandes rasgos, los factores de riesgo genético de la trombofilia se clasifican en dos categorías principales: mutaciones de pérdida de función (como las deficiencias de antitrombina III, proteína C, proteína S) y mutaciones de ganancia de función (como la mutación del gen de la protrombina (G20210A), mutación MTHFR, Factor VIII, Factor V Leiden).^(4,5,7-10) Estos estados confieren una susceptibilidad variable a la trombosis, generalmente asociada a situaciones de riesgo adquiridas como las mencionadas previamente de cirugía, infecciones, inmovilizaciones prolongadas, procedimientos intravasculares, terapia hormonal, etc.⁽¹¹⁾ Una sola persona puede tener ninguno, uno o múltiples polimorfismos que implican una predisposición a desarrollar ETEV.⁽¹²⁾ Una historia familiar positiva de ETEV y edad joven (edad <45 años) son factores predictivos independientes para el desarrollo de ETEV debida a trombofilia hereditaria.⁽¹⁾

En cualquiera de las trombofilias con implicaciones genéticas, la presencia de homocigocidad incrementa el riesgo trombótico, además de que su diagnóstico molecular va asociado a pruebas fenotípicas que se asocian con la presencia de la anomalía genética y que complementan el diagnóstico y pronóstico de la trombofilia.⁽¹⁰⁾ Los logros de los estudios de asociación del genoma que analizan la asociación de un gran número de polimorfismos en un tamaño de muestra grande aportaron una contribución revolucionaria a los antecedentes genéticos del ETEV. La detección de trombofilia hereditaria tiene un impacto en el tratamiento de la anticoagulación en niños con púrpura fulminante, mujeres embarazadas en riesgo de ETEV y puede ser útil en la evaluación del riesgo de trombosis recurrente en pacientes que presentan un episodio de ETEV a una edad temprana (<40 años) y en casos con antecedentes familiares positivos con respecto a la trombosis.⁽⁸⁾ La evaluación de estas mutaciones en pacientes con TVP puede re-

sultar en una reducción de costos para la salud pública, la determinación de la duración del tratamiento para el paciente y la consideración de procedimientos profilácticos para los miembros de la familia de los pacientes que tienen tales mutaciones.⁽⁵⁾

El caso que se presenta corresponde a un hombre joven con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y heterocigosidad reconocida en el gen MTHFR, valorado en la consulta médico legal pues interpuso proceso judicial para recibir medicamento no incluido en la lista oficial de medicamentos de la seguridad social. Resulta ser de interés médico general por cuanto el polimorfismo de la metilentratetrahidrofolato reductasa MTHFR ha sido documentado como causante de enfermedad tromboembólica venosa, ejemplifica la posibilidad ya mencionada de valorar esta patología en una consulta médica especializada no vascular, hematológica o reumatológica y dada la evolución clínica y los altos costos de atención médica de estos pacientes, justifican la revisión de la etiopatogenia y consecuencias clínicas de este polimorfismo; todo esto independientemente de los aspectos médico-legales del caso.

Caso Clínico

Se trata de un masculino de 25 años, con antecedentes heredofamiliares de trombosis venosa profunda en tratamiento, con antecedente personal patológico de trombofilia (con mutación heterocigota de MTHFR – en control especializado por hematología de hospital nacional). Con historia de que presentó tromboembolismo pulmonar documentado en TAC del 17 de setiembre de 2016 que reportó tronco de la arteria pulmonar dilatado con un diámetro de 32 mm y ambas arterias pulmonares principales dilatadas, demostrándose defectos de llenado compatibles con trombo-émbolos: a) pared lateral de la arteria interlobar del lóbulo inferior izquierdo con proyección a la rama segmentaria antero-medial de dicho lóbulo, y b) defecto de llenado excéntrico en rama segmentaria que irriga segmento anterior del lóbulo superior derecho. Estos hallazgos tomográficos resultan compatibles con tromboembolismo pulmonar crónico con datos de hipertensión pulmonar y desarrollo de *cor pulmonale*. Se realizó ecocardiograma esa misma fecha que además de las imágenes ya descritas por el TAC mostraba dilatación de cámaras cardíacas derechas. Estos hallazgos persistían en el ecocardiograma del 01 de junio

de 2017, que reportó dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho con predominio de hipertrofia, datos de hipertensión pulmonar y de disfunción ventricular derecha leve, con aceleración del flujo pulmonar corta en relación con una hipertensión pulmonar moderada. Su médico tratante anotó que, tras la persistencia de hipertensión pulmonar luego de 3 meses del evento embólico agudo, correspondía con la definición de enfermedad embólica crónica (con el paciente en tratamiento con anticoagulación plena).

El 21 de marzo de 2017 se realizó cateterismo cardíaco derecho (RHC) diagnóstico, que demuestra: PAPm 25mmHg, POAP: 18 mmHg, RVP: 3.2 WU, PAD 15 mmHg. Y se confirma así el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Y el 17 de octubre de 2017 se realizó nuevo RHC con angiografía pulmonar con la intención de definir si existía potencial quirúrgico de la lesión embólica crónica, con la intención de iniciar un programa de endarterectomía pulmonar o embolectomía percutánea (según disponibilidad institucional), sin embargo, no se evidenciaron lesiones angiográficas, lo cual no descartó las embolias más distales (p. ej Jamieson IV) y lo que convertía el cuadro clínico del paciente en una enfermedad no quirúrgica en ese momento. En ese mismo RHC se demostró un aumento de la PAPm en 36 mmHg (a diferencia de la medición en 25 mmHg previa), lo que significó un empeoramiento hemodinámico e hipertensión pulmonar severa.

El paciente presentaba las siguientes variables de riesgo bajo: WHO-FC II, 6MWT 525 m, BNP normal, TAPSE >20 mm. Como variante de alto riesgo una PAD de 20 mmHg. Se encontraba anticoagulado con warfarina con INR adecuados y en tratamiento con ácido fólico y B6.

Revisión

a) Etiopatogenia:

El gen para la 5,10-metilentratetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H) o gen MTHFR se encuentra en el brazo corto (p) del cromosoma 1 (ubicación citogenética: 1p36.3). Su rango varía entre 11,785,729 pb (pares de bases) y 11,806,102 pb. y su longitud total es de 20,374 pb. Se compone de 11 exones. El gen MTHFR codifica una enzima metilentratetrahidrofolato reductasa elaborada a partir de 656 aminoácidos y un peso molecular de 74,597 Da.^(3,13,14) Esta enzima cataliza

la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato (metileno THF) a 5-metiltetrahidrofolato (metil THF), la forma circulatoria primaria de folato y un co-sustrato para la re-metilación de homocisteína a metionina. La metionina se convierte posteriormente en S-adenosilmetionina, que sirve como un donante de metilo esencial en reacciones que involucran ácidos nucleicos, proteínas y otros compuestos biológicos, es decir la metionina es un precursor importante para la metilación del ADN y regulación de genes.^(2,3,12-16) El balance homocisteína-metionina influye en reacciones de proliferación celular, síntesis proteica, síntesis de ARN y procesos de metilación de ADN y otras sustancias a nivel celular. Si se rompe el equilibrio, y como consecuencia se incrementan los niveles plasmáticos de homocisteína (hiperhomocisteinemia), influye en anormalidades en la proliferación celular, en la formación de trombos, el incremento del estrés oxidativo y en la apoptosis celular.^(10,15)

Este error innato del metabolismo del folato fue descrito por primera vez en 1972, se hereda de manera autosómica recesiva, se asocia con un aumento de homocisteína total y libre en plasma, homocisteína en orina libre y disminución de la metionina, especialmente cuando hay deficiencia de folato.^(7-8,13-14,16-18) La deficiencia severa de MTHFR afecta el metabolismo del folato intracelular y representa el error congénito más común del ciclo del folato.^(16,19)

Se han descrito más de 40 mutaciones diferentes del gen MTHFR.⁽¹⁹⁾ Los polimorfismos de un solo nucleótido 677C> T (rs1801133) y 1298A> C (rs1801131) son las dos mutaciones más comunes en el gen MTHFR. La mutación más común es la variante c.665C> T (p.Ala222Val, también conocida como MTHFR 677C> T) con una prevalencia estimada entre el 30% y el 58%. El alelo C677T se caracteriza por una mutación puntual en la posición 677 del gen MTHFR que da como resultado la sustitución de alanina por valina en el codón 222. C677T homocigotos y heterocigotos tienen un promedio de 30 y 65% de la actividad normal, respectivamente. En el alelo A1298C, una mutación puntual en el exón 7 da como resultado la sustitución de glutamato a alanina en el codón 429. Los homocigotos A1298C tienen un 60% de función enzimática normal.^(2,7,8,12,14,19)

La frecuencia de los polimorfismos MTHFR 677C>T y 1298A>C varía en diferentes regiones geográficas del mundo y entre diferentes grupos étnicos.^(1,2,5,7,8,14,16)

Se ha encontrado alta prevalencia del polimorfismo de la MTHFR en indígenas de Centro y Sur América y en otros grupos étnicos, asociada a incremento de la homocisteína plasmática y niveles bajos de folato y vitamina B12.^(10,20) La mayoría de las mutaciones no son recurrentes y no se ha identificado una relación genotipo-fenotipo.⁽¹⁶⁾

Es importante tener en cuenta que la gran cantidad de polimorfismos de un solo nucleótido dentro de MTHFR hace que el análisis mutacional sea problemático, especialmente dado que la mayoría de las mutaciones son privadas y las mutaciones sinónimas (silenciosas) también pueden causar enfermedades. Además, algunos pacientes conservan una alta actividad enzimática.⁽¹³⁾

Se sabe que los niveles elevados de homocisteína en plasma están asociados con numerosas patologías, como enfermedades cardiovasculares, complicaciones del embarazo, enfermedades neuropsiquiátricas y ciertos tipos de tumores malignos. Obviamente, el suplemento con ácido fólico y vitaminas B, disminuyendo la homocisteína en plasma total, debería reducir la incidencia de estos. Sin embargo, a pesar de la reducción de los niveles de homocisteína, no hay evidencia de la reducción de los riesgos asociados con estas condiciones, la mayoría de los ensayos clínicos que se refieren a complicaciones cardiovasculares, como el accidente cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio no fatal y la enfermedad vascular periférica no mostraron un beneficio significativo de las vitaminas B6-12 y el suplemento con ácido fólico en la prevención secundaria de estos trastornos, la causa de este comportamiento es desconocida.^(2,8,15-18) Debido a la considerable incertidumbre en la interpretación de los polimorfismos de MTHFR y los niveles de homocisteína, organizaciones médicas profesionales, incluidos el *American College of Medical Genetics* y el *American College of Obstetrics and Gynecology*, no recomiendan evaluar homocisteína o el estado de polimorfismo MTHFR para la evaluación de rutina.^(2,8,16-18) La genotipificación del MTHFR es una herramienta potencialmente útil para evaluar los riesgos de enfermedades vasculares, puede confirmar el diagnóstico clínico sospechoso, especialmente en la deficiencia nutricional.^(2,17)

b) Consecuencias Clínicas:

Mutaciones del gen MTHFR se han identificado durante el período neonatal y la infancia temprana con

manifestaciones que incluyen cardiomiopatía, enfermedad intestinal y trastornos del sistema vascular. Las manifestaciones clínicas en la adolescencia o en adultos son raras. Los síntomas neurológicos generalmente ocurren durante la niñez, incluyendo signos piramidales y cerebelosos, polineuropatía, demencia, convulsiones y apoplejía. En pacientes homocigotos se ha descrito una asociación con un mayor riesgo de defectos del tubo neural, enfermedad coronaria, ictus y trombosis venosa profunda.^(16,19)

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, incluido el ETEV, al promover la disfunción endotelial, la inhibición de la fibrinólisis que resulta en un estado protrombótico y el aumento de la reactividad plaquetaria.^(8,14,18) No obstante existen controversias sobre el papel directo o indirecto (a través de la hiperhomocisteinemia) de los polimorfismos de la MTHFR en la ETEV.^(2,8,18) Algunos datos muestran una asociación de factores de riesgo genéticos en el tromboembolismo venoso entre el polimorfismo homocigótico MTHFR C677T y un aumento leve del riesgo de ETEV (OR entre 1.2 y 3.26), mientras que otros estudios no demostraron ninguna relación. No se encontró asociación con ETEV recurrente. El polimorfismo MTHFR A1298C no se asocia significativamente con el riesgo de trombosis venosa. El polimorfismo MTHFR C677T puede estar asociado con otras afecciones, como trombosis arterial (accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica), migraña, hipertensión, pérdida recurrente de embarazo, infertilidad masculina, algunos tipos de cáncer, enfermedades neuropsiquiátricas y toxicidad de la quimioterapia. No hay evidencia de una mayor mortalidad cardiovascular en homocigotos para el polimorfismo MTHFR C677T.⁽⁸⁾

Por otro lado, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una forma de hipertensión pulmonar que resulta de la obstrucción de la vasculatura pulmonar por trombos organizados residuales, que en su evolución experimentan fibrosis y remodelación de los vasos pulmonares. Esto conduce a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertensión pulmonar progresiva y, en última instancia, a la muerte debido a una insuficiencia ventricular derecha. La endarterectomía pulmonar, el tratamiento estándar para la HPTEC, puede potencialmente curar la afección. Sin embargo, hasta el 40% de los

pacientes con HPTEC se consideran técnicamente inoperables, mientras que hasta el 51% de los pacientes desarrollan hipertensión pulmonar persistente / recurrente después de someterse a una endarterectomía pulmonar. Hasta el momento no se ha podido confirmar una asociación significativa entre trombofilia hereditaria e HPTEC.^(21,22)

Conclusiones

La identificación de pacientes con HPTEC tiene gran trascendencia, ya que es el único subtipo clínico, dentro del conjunto sindrómico de la hipertensión pulmonar, que puede ser tratada y curada quirúrgicamente mediante endarterectomía pulmonar que es el tratamiento de elección para los pacientes que presenten enfermedad quirúrgicamente accesible (envuelve trombos organizados en arterias pulmonares principales, lobares y segmentares).

Si bien el tromboembolismo pulmonar es la forma más severa de ETEV, dados factores de riesgo asociados a su desarrollo, como la alteración genética descrita, hacen que el manejo sea complicado. El manejo tampoco es fácil en casos que desarrollan complicaciones como la que presenta este caso de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) que conduce al desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha, que pone en riesgo la sobrevida sino se recibe tratamiento, y ante el advenimiento de nuevas terapias para HPTEC, que pueden no estar incluidas en la Lista Oficial de Medicamentos, su prescripción adquiere relevancia médico legal y ética, por el efecto en la sobrevida y el costo para la institución de estos medicamentos, de no ser posible otras posibilidades terapéuticas (como la endarterectomía), tal y como ocurrió en el caso descrito.

Ante la coyuntura actual en que con cierta frecuencia la persona enferma interpone recursos ante la Sala Constitucional del Poder Judicial, en contra de la Seguridad Social, con el fin de que se autorice la compra de algún tratamiento farmacológico recomendado por los médicos tratantes en procura de garantizar el derecho a su salud, comprender la etiología de la ETEV y el análisis de cada caso en particular tiene una implicación legal que justifica tanto la importancia de estudios para el desarrollo de nuevos fármacos profilácticos y terapéuticos para ETEV, como el consejo genético en casos de existir tendencia genéticamente determinada a ETEV en casos como el descrito. Bibliografía

Bibliografía

- Lee SY Kim EK Kim MS *et al.* *The prevalence and clinical manifestation of hereditary thrombophilia in Korean patients with unprovoked venous thromboembolisms.* PLoS One. 2017; 12(10):e0185785. doi: 10.1371/journal.pone.0185785. eCollection 2017.
- Liu F Silva D Malone MV Seetharaman K. *MTHFR A1298C and C677T Polymorphisms Are Associated with Increased Risk of Venous Thromboembolism: A Retrospective Chart Review Study.* Acta Haematol. 2017; 138(4):208-215. doi: 10.1159/000480447. Epub 2017 Dec 7
- Xu J Li K Zhou W. *Relationship between genetic polymorphism of MTHFR C677T and lower extremities deep venous thrombosis.* Hematology. 2018;1-4. doi: 10.1080/10245332.2018.1526440. [Epub ahead of print]
- Castañeda R Munive M Meillón LA Rish L Sigler L Prieto P. *Trombosis venosa asociada a trombofilias. Revisión y reporte de casos.* Rev Mex Angiol 2017; 45(2): 73-79.
- Ehsani M Imani A Moravveji A. *Prevalence of factor V Leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in patients with deep vein thrombosis in Central Iran.* Mol Biol Rep. 2018; 45(4):621-624. doi: 10.1007/s11033-018-4201-0. Epub 2018 May 31.
- Grand B Rossi A. *Solicitud inapropiada de estudios y sobrediagnóstico de trombofilia: exigen estudiar más polimorfismos. El nuevo proyecto de ley.* Hematología. 2017; 21(2): 237-240.
- Bezgin T Kaymaz C Akbal Ö Yilmaz F Tokgöz HC Özdemir N. *Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study.* Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(1):100-106. doi: 10.1177/1076029616672585. Epub 2016 Oct 11.
- Hotoleanu C. *Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism.* Adv Exp Med Biol. 2017; 906:253-272. doi: 10.1007/5584_2016_120
- Moreira S Gonçalves M Gaspar E Santos L. *Recurrent Venous Thrombosis: Is there a Place for Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms?* JOJ Case Stud. 2018; 7(2): 555709. doi: 10.19080/JOJCS.2018.07.555709.
- Vizcaíno G Vizcaíno J. *Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo.* Invest Clin. 2017; 58(4): 406-436.
- Sierra C Moretó A Iruín G Martín X García JC. *Protocolo diagnóstico de la trombofilia.* Medicine 2016; 12(22):1299-1303.
- Brandimarti F Alessandrini F Pesaresi M *et al.* *Investigation on genetic thrombophilic factors in FFPE autopsy tissue from subjects who died from pulmonary embolism.* Int J Legal Med. 2017;131(2):447-458. doi: 10.1007/s00414-016-1508-z. Epub 2016 Dec 9.
- Froese DS Huemer M Suormala T *et al.* *Mutation Update and Review of Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency.* Hum Mutat. 2016; 37(5):427-38. doi: 10.1002/humu.22970. Epub 2016 Mar 18.
- Nefic H Mackic-Djurovic M Eminovic I. *The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population.* Med Arch. 2018; 72(3):164-169. doi: 10.5455/medarh.2018.72.164-169
- Cacciapuoti F. *Poor re-Methylation of Homocysteine and Trans-Methylation of Methionine: Cause and Effect of Hyper-Homocysteinemia: Which Role for Folic Acid and Vitamins B-6-12 Supplementation?* Ann Clin Exp Metabol. 2018; 3(1): 1026.
- Levin BL Varga E. *MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature.* J Genet Couns. 2016; 25(5):901-11. doi: 10.1007/s10897-016-9956-7. Epub 2016 Apr 30.
- Dean L. *Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency.* 2012 Mar 8 [Updated 2016 Oct 27] In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. p. 487-491. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66131/>.
- Gao L Kolanuvada B Naik G *et al.* *Hyperhomocysteinemia-induced upper extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a patient with methyltetrahydrofolate reductase mutation: a case report and literature review.* Blood Coagul Fibrinolysis. 2016; 27(6):720-3. doi: 10.1097/MBC.0000000000000458.
- Rommer PS Zschocke J Fowler B *et al.* *Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency.* J Neurol Sci. 2017; 383:123-127. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.035. Epub 2017 Nov 6.

20. Malo M. *Variantes Genéticas de Trombofilia en Pacientes Jóvenes con Enfermedad Tromboembólica Venosa [Tesis Doctoral]*. Zaragoza (España): Universidad de Zaragoza; 2016.
21. Maldonado L Bosio M Salvado A Chertcoff J. *Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica*. RAMR 2016; 16(4): 302-311.
22. McLaughlin VV Jansa P Nielsen-Kudsk JE *et al*. *Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study*. BMC Pulm Med. 2017; 17(1):216. doi: 10.1186/s12890-017-0563-7.

Agradecimiento

Al Dr. Eduardo Induni López, profesor del Programa de Posgrado en Ciencias Médico-Quirúrgicas de la Escuela de Medicina/UCR por la lectura del borrador de este artículo.

Declaración de conflicto de intereses

No se dieron situaciones de conflicto de intereses.