



Población y Salud en Mesoamérica

Prevalencia de mutaciones metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), protrombina (II G20210G/G20210A) y factor V Leyden en pacientes sometidos a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl, Costa Rica, 2017-2018

Jonielle García Quesada, Edgar Hernández Zúñiga, Melissa Granados Zamora

Cómo citar este artículo:

García Quesada J., Hernández Zúñiga, E. y Granados Zamora, M. (2021). Prevalencia de mutaciones metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), protrombina (II G20210G/G20210A) y factor V Leyden en pacientes sometidos a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl, Costa Rica, 2017-2018. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(1). Doi: 10.15517/psm.v19i2.43749



ISSN-1659-0201 <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

Revista electrónica semestral
[Centro Centroamericano de Población](#)
[Universidad de Costa Rica](#)

Prevalencia de mutaciones metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), protrombina (II G20210G/G20210A) y factor V Leyden en pacientes sometidos a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl, Costa Rica, 2017-2018

Prevalence of mutations Methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR), Prothrombin (II G20210G/G20210A) and Leyden V factor in patients undergoing studies by thrombophilic profile. Hospital San Vicente de Paul. Costa Rica, 2017 to 2018

Jonielle García Quesada¹, Edgar Hernández Zúñiga², Melissa Granados Zamora³.

Resumen. Introducción: en los últimos años se han descrito alteraciones genéticas asociadas con un mayor o menor riesgo de padecer una enfermedad trombótica. El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de las mutaciones para la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la protrombina (II G20210G/G20210A) y el factor V Leyden en las muestras de pacientes sometidas a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl. **Metodología:** con la base de datos de muestras referidas del Hospital San Vicente de Paúl, se estudiaron los marcadores de riesgo para trombofilia: MTHFR, Ac Lúpico, mutación del Factor II y Factor V Leyden correspondientes al periodo comprendido entre abril de 2017 a abril de 2018. **Resultados:** se observó que la frecuencia de la solicitud de estudio por trombofilia era mayor para el sexo femenino, con un 83,7 % del total de análisis, mientras que, para el sexo masculino fue de un 16,3 %. La mutación más prevalente fue la MTHFR, seguida del factor V Leyden, además, ambas se presentaron superiormente en las mujeres. **Conclusión:** se ha demostrado en varios estudios la asociación de las alteraciones genéticas estudiadas con los eventos trombóticos, por lo tanto, conocer su prevalencia en determinada población es de gran importancia para ayudar al clínico a llegar a un diagnóstico adecuado.

Palabras clave: Trombosis, Metilentetrahidrofolato reductasa, Protrombina, Factor V Leyden

Abstract: Introduction: Genetic alterations associated with a higher or lower risk of thrombotic disease have been reported in recent years, the objective of this study is to understand the prevalence of mutations for methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR), Mutation for prothrombin (II G20210G/G20210A) and Mutation for factor V Leyden, in the samples of patients undergoing studies by thrombophilic profile, at the Hospital San Vicente de Paul. **Methodology:** To carry out this study, we use the database of reference samples of the Hospital San Vicente de Paúl for the study of risk markers for thrombophilia: MTHFR, Ac Lúpico, Mutation of Factor II, Factor V Leyden in the period from April 2017 to April 2018. **Results:** From the analyses requested for thrombophilia study, the frequency in the thrombophilia study request was observed to be higher for female sex, with a frequency of 83.7% of total testing and 16.3% for the male sex. The most prevalent mutation is MTHFR, followed by the Mutation for factor V Leyden, and both mutations occur in greater numbers in women. **Conclusion:** The association of genetic alterations studied with thrombotic events has been shown in several studies so knowing their prevalence in a given population is of great importance to help the clinic arrive at an appropriate diagnosis.

Keywords. Thrombosis, Methyltetrahydrofolate reductase, Prothrombin, Factor V Leyden

Recibido: 14 oct, 2020 | **Corregido:** 10 may, 2021 | **Aceptado:** 11 may, 2021

1 Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, COSTA RICA. Correo electrónico: sjgarcia@ccss.sa.cr ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-3529>

2 Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, COSTA RICA. Correo electrónico: eghernan@ccss.sa.cr ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-4114>

3 Universidad de Costa Rica, San José, COSTA RICA. Correo electrónico: melissa.granadoszamora@ucr.ac.cr ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8399-8376>

1. Introducción

Dentro del estudio de pacientes con sospecha de trombosis venosa o secundaria a un evento trombótico se incluye: presencia de Anticoagulante Lúpico, mutación MTHFR (polimorfismos C677C/C677T y A1298A/A1298C), mutación en protrombina (II G20210G/G20210A factor II de la coagulación), mutación en factor V Leyden y mutaciones que derivan en deficiencia de proteínas inhibitoras naturales de la coagulación, como la proteína C, la proteína S y la antitrombina III. Usualmente, los marcadores genéticos están asociados a fenómenos conocidos como trombofilias familiares, las cuales, dependiendo de los factores ambientales o comorbilidades del paciente, así como su herencia conjunta, llevan a diversas manifestaciones clínicas en distintas etapas de la vida (Chavez et al., 2002).

La prevalencia de estas alteraciones en las muestras estudiadas provenientes de los pacientes atendidos o referidos al Hospital San Vicente de Paúl (HSVP) es desconocida, por ende, el presente análisis nos da una idea del perfil de los pacientes y las muestras. Dado que esta base de datos posee información de todas las áreas de atracción del centro de salud, se podría interpretar que los resultados corresponden a una idea muy general del comportamiento de la provincia con respecto a la patología en cuestión.

Entonces, la importancia de este estudio recae tanto en el abordaje del paciente al momento del diagnóstico, para clasificarlo en una forma primaria o secundaria, como de seguimiento y control frente a futuros estímulos, por ejemplo, embarazos o cirugías que desencadenen eventos en familiares sin alguna manifestación clínica.

El laboratorio del HSVP le da soporte a las áreas de salud con pruebas especializadas que no forman parte de su nivel de usuario, por tanto, recibe sus muestras. En el caso de las muestras estudiadas, la mayoría son de pacientes propios del hospital referidos por especialistas en Ginecología y Obstetricia, Vascular Periférico, Hematología, Neumología, Endocrinología o Medicina de Emergencias; se destaca que todas se envían al laboratorio del Hospital México (HM), encargado de analizarlas y de regresar los resultados, puesto que, dicho nosocomio es cabeza de red para el HSVP. De tal modo, el objetivo planteado es conocer la prevalencia de las mutaciones en la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la protrombina (II G20210G/G20210A) y el factor V

Leyden a partir de las muestras de pacientes sometidas a estudio por perfil trombofílico en el Hospital San Vicente de Paúl y relacionar la importancia de su detección temprana.

2. Referente Teórico

La trombofilia refiere al desorden del mecanismo hemostático mediante el que se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Esta suele atribuirse a factores genéticos y puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo en el territorio venoso y, ocasionalmente, en el arterial, con una tendencia variable a la recurrencia (Bauer, 2008; Gallo y Sánchez, 2017)

Específicamente, la mayoría de los desórdenes hereditarios que llevan a trombosis se han relacionado a la trombosis venosa, la cual se divide en trombosis de vasos superficiales y trombosis de vasos profundos. El trombo venoso se caracteriza por la oclusión total o parcial del vaso, presenta un aspecto rojizo y está constituido por fibrina, hematíes y una participación variable de leucocitos y plaquetas (Lim, Crowther y Ginsberg, 2008; Salazar, Jiménez, Chaverri, Ramos y Falko, 2007).

Así pues, los defectos genéticos consisten en mutaciones que producen pérdida o ganancia de función en la codificación de una proteína. En ambos casos, ocurre un fallo en el balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes, resultante en un aumento de producción o una neutralización disminuida de la trombina (Turchetti & Romeo, 2002).

En los últimos años, se han descrito numerosos polimorfismos vinculados con un mayor o menor riesgo de padecer una enfermedad trombótica en sus distintas variantes. Uno de interés es el C677T del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que consiste en la sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677. Este cambio de aminoácido genera una variante de MTHFR termolábil con capacidad reducida para metabolizar la homocisteína y dar paso a una hiperhomocisteinemia leve-moderada, factor de riesgo conocido en la ETV (enfermedad tromboembólica venosa). Por tanto, C677T MTHFR podría predisponer a la aparición y recurrencia de la ETV (González-Porras et al., 2010; Moll y Vargas, 2015). En las personas heterocigotas para este polimorfismo, la función de la enzima es aproximadamente un 65 % de lo normal, mientras que, en la forma homocigota, existe una función normal de solo un 30 %. En relación con el polimorfismo A1298C MTHFR, en su forma homocigota posee una función del 60 % (Moll y Vargas, 2015).

Asimismo, la alteración de la protrombina se ha identificado con eventos tromboticos por un aumento en sus niveles plasmáticos, el cual produce una inhibición de la proteína S, aumentando hasta tres veces el riesgo de un evento trombotico (Salazar et al., 2007).

Por su parte, el factor V es requerido para una hemostasia normal, sin embargo, cuando se encuentra mutado, caso del factor V Leyden, frecuentemente provoca un cambio de arginina por glutamina. La resistencia consecuente al corte de la proteína C activada presenta una alta prevalencia en trombosis de novo, así como en factores de riesgo elevados para eventos tromboticos (Méndez-López, Salazar-Sánchez y Porras, 2013; Ornstein y Cushman, 2003).

3. Metodología

3.1 Enfoque

Para realizar el presente estudio se aplicó un enfoque analítico retrospectivo, el periodo fue comprendido entre abril de 2017 a abril de 2018.

3.2 Población de estudio

Se analizó una base de datos donde se registraron las solicitudes de estudio de marcadores de riesgo para trombofilia de pacientes con sospecha de riesgo de sufrir algún evento trombotico o con historial relacionado. Se incluyeron las referentes a MTHFR, AT III (antitrombina III), Ac Lúpico, mutación del factor II, factor V Leyden y deficiencia de proteína C y S. El estudio se enfocó en el análisis de los datos y no en los pacientes, por lo que, no fue necesario obtener consentimiento informado.

3.3 Técnicas de recolección

Se consultó la base de datos de muestras enviadas al Hospital México por parte del Hospital San Vicente de Paúl, con las cuales se solicitó el estudio de marcadores de riesgo para trombofilia: MTHFR, AT III (antitrombina III), Ac Lúpico, mutación del factor II, factor V Leyden y deficiencia de proteína C y S, durante el lapso entre abril de 2017 a abril de 2018. Se analizó un total de 429 datos, no obstante, seis de ellos fueron excluidos porque no tenían resultados en el sistema de registro.

3.4 Procesamiento y análisis

Se evaluó la frecuencia con que se solicitó el estudio de las mutaciones por trombofilia. Se calculó, con base en los datos obtenidos, la prevalencia de muestras positivas por las mutaciones mencionadas. Además, se determinó la prevalencia en hombres y mujeres y se compararon. Los cálculos se efectuaron mediante una plantilla de Excel.

4. Resultados

Se encontró que, de los 423 datos analizados para estudio de trombofilia, 135 pertenecían a solicitudes de diagnóstico molecular para perfil trombofílico, de estas, 134 incluyó todo el panel (mutación del factor V Leyden, mutación G20210A para el factor II [protrombina] y las mutaciones en MTHFR de los polimorfismos C677C/C677T y A1298A/A1298C) y en una ocasión se requirió únicamente la mutación en MTHFR, en sus dos expresiones. En relación con la cantidad de solicitudes por trombofilia según sexo, fue más alta para el femenino con una frecuencia de 83,7 % del total de análisis, frente a un 16,3 % para el masculino.

Además de las muestras referidas, se obtuvo la información mencionada en la tabla 1, en torno a las muestras positivas. Se observa que la mutación más prevalente es la MTHFR, luego, la del factor V Leyden; ambas aparecen en mayor número en las mujeres.

Tabla 1

Número de muestras positivas para alteraciones genéticas en las solicitudes de estudio por trombofilia referidas del HSVP al HM

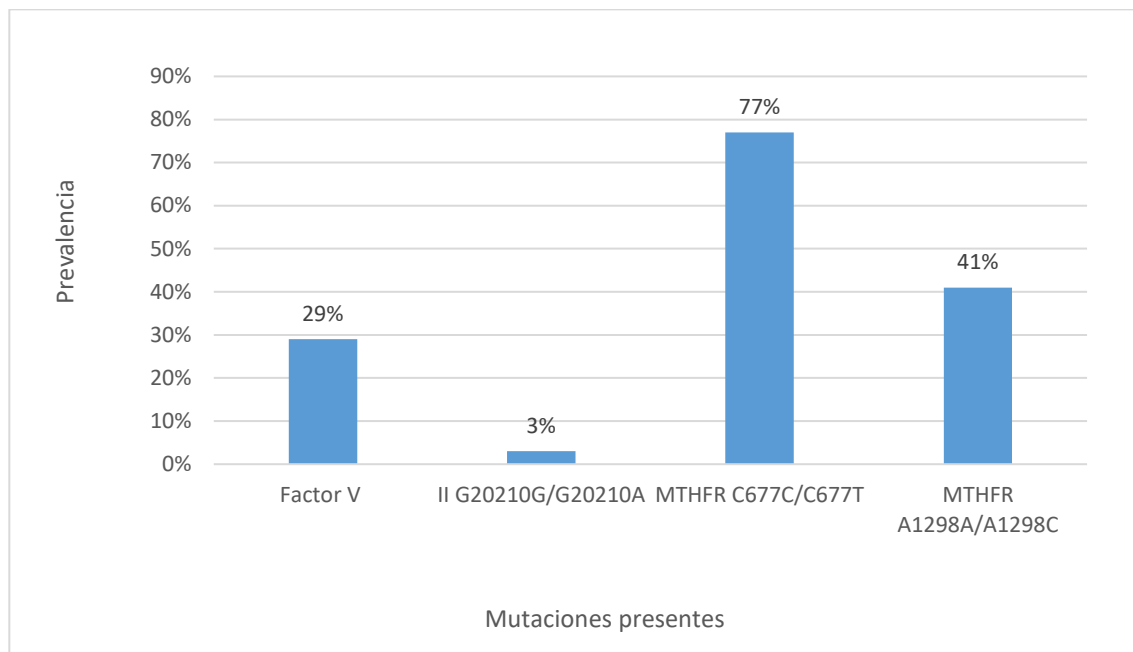
	Marcador genético asociado a trombofilia			
	Factor V	II G20210G/ G20210A	MTHFR C677C/C677T	MTHFR A1298A/A1298C
Femenino	32	4	87	45
Masculino	6	0	17	10
Total	38	4	104	55

Fuente: Elaboración propia, 2020

Seguidamente, la figura 1 demuestra que la mayoría de muestras son positivas por la mutación MTHFR, seguida por la mutación en el factor V y, en menor proporción, en el factor II.

Figura 1

Proporción de muestras positivas según análisis solicitado



Fuente: elaboración propia, 2020

Adicionalmente, al analizar la mutación MTHFR según polimorfismo, la mutación MTHFR C677C/C677T obtuvo un 77,0 % y la MTHFR A1298A/A1298C, un 40,7 % del total de las 135 muestras analizadas, lo cual se detalla en la tabla 2.

Tabla 2

Prevalencia total según sexo de las mutaciones en las muestras enviadas para estudio por trombofilia desde el HSVP al centro de referencia HM

	Femenino (%)	Masculino (%)	Prevalencia total (%) de la mutación en las muestras analizadas
MTHFR C677C/C677T	83,7	16,3	77,0
MTHFR A1298A/A1298C	81,8	18,2	40,7
II G20210G/G20210A	3,0	0,0	3,0
Factor V	28,4	23,9	4,5

Fuente: Elaboración propia, 2020

5. Discusión y conclusiones

La incidencia anual de trombosis venosa (TV), una causa importante de morbilidad y mortalidad, es cerca de 1 por cada 1000 personas en poblaciones occidentales. Dentro de los pacientes diagnosticados, más del 30 % exhibe susceptibilidad genética hacia la enfermedad tromboembólica; esa tendencia familiar se ha conocido por más de medio siglo, de hecho, desde 1965 se han descrito alteraciones genéticas asociadas con trombofilias (Gallo y Sánchez, 2017). Dado lo anterior, es de suma importancia conocer los factores de riesgo presentes en la población atendida, así como la prevalencia de las mutaciones y sus posibles implicaciones.

La mutación en el gen que codifica la enzima MTHFR involucra una sustitución de una citosina por una timina, es decir, produce en la proteína un cambio de aminoácido de una alanina por una valina. Esta alteración disminuye hasta en un 50 % la actividad enzimática y favorece así la hiperhomocisteinemia, esta última ligada con la disfunción endotelial al combinarse con otros factores de riesgo como la herencia conjunta de otras alteraciones o el fumado (Solano-Vargas et al., 2016; Vizcaíno et al., 2005). Al respecto, se ha descrito que, en la población caucásica, la incidencia de polimorfismo C677T de la MTHFR es de aproximadamente un 40 % para los estados heterocigotos y de un 10 % para los homocigotos (Parra-Ortega et al., 2009); el polimorfismo A1298C de la MTHFR es el segundo más frecuente, sin embargo, su prevalencia es poco conocida (Méndez-López et al., 2013). En otras publicaciones añadieron que en la población hispana el polimorfismo más prevalente es el C677T, pues se encuentra hasta en un 25 % de la población (Weisfeld-Adams & Kirmse, 2014).

Como se desprende de los resultados obtenidos, la prevalencia de la mutación de la MTHFR en la muestra analizada es alta, desde un 41 % hasta un 77 % según el polimorfismo. En efecto, dentro de las alteraciones genéticas asociadas a trombosis, al tamizar las cuatro alteraciones descritas en una muestra de 134 pacientes, la mutación en MTHFR sigue siendo la más prevalente (77 % y 41 % para cada polimorfismo), seguida por la del factor V (29 %). La mutación del gen de la protrombina II G20210G/ G20210A es muy poco prevalente (3 %), ya que, del total estudiado, 130 muestras fueron negativas y no se detectó en los hombres.

En cuanto a los efectos de la homocisteína sobre el endotelio vascular, *in vitro* se ha demostrado la activación del factor V, la inhibición de la activación de la proteína C, la alteración de la secreción del factor de von Willebrand y la inducción del factor tisular. Encima, la hiperhomocisteinemia parece inducir disfunción endotelial, debido a una reducción del efecto antiaterotrombótico del óxido nítrico (Leandro-Sandí et al., 2013). La frecuencia de solicitud de análisis de dicha alteración fue del 31,5 % en relación con los otros factores de riesgo de trombofilia y al considerar alteraciones genéticas, ensayos de funcionalidad de proteínas y deficiencias de proteínas C, S, antitrombina III y presencia de anticoagulante lúpico. Además, se confirmó que la población más vulnerable es la femenina con una prevalencia del 83,7 % y del 81,8 % en las mutaciones correspondientes a la

MTHFR en los polimorfismos C677C/C677T y A1298A/A1298C, respectivamente. A causa de lo expuesto y por la incidencia observada, resulta necesario investigar estas anomalías en pacientes con eventos tromboticos para una conclusión diagnóstica y a manera preventiva en estudios familiares.

A lo largo de muchas investigaciones, se ha postulado que los eventos tromboticos tienen una predisposición genética y que la gravedad de los eventos vaso-occlusivos depende del número de mutaciones o alteraciones (Parra-Ortega et al., 2009), por eso, conocer cuáles y cuántas alteraciones maneja cada paciente facilita su manejo y pronóstico. En particular, la mutación hallada más prevalente ha sido vinculada a trombosis venosa, eventos cardiovasculares, pérdidas gestacionales e, inclusive, infartos, según otros estudios, con una prevalencia del 59,9 % en el genotipo homocigoto (Du et al., 2020).

También, el estudio de los marcadores genéticos debe complementarse con otros factores de riesgo e historias clínicas completas, ya que, su herencia no supone necesariamente la manifestación del evento, existen otros elementos y marcadores importantes involucrados, por tal motivo, no debe tomarse a la ligera su uso como prueba de tamizaje en población general (Méndez-López et al., 2013). Entonces, los estudios genéticos se recomiendan en casos de pacientes jóvenes con pocos factores de riesgo y una fuerte historia familiar con recurrencia de eventos tromboticos a edades tempranas. El estudio en el paciente que ya tuvo el evento es de poca utilidad, pues no modifica su tratamiento.

En referencia al análisis y tramitología de las muestras por sospecha o secundarias a un evento trombotico, surgieron las siguientes limitantes: en ocasiones, el envío de muestras fue deficiente, lo cual afectó el manejo claro de la base de datos; el especialista puede solicitar diferentes pruebas con codificaciones también distintas, lo cual se reflejó en la base de datos consultada; los datos estudiados se extrajeron de una única fuente, sin embargo, se manejaron en dos plataformas (física y digital), aspectos que dificultaron el análisis. Al respecto, se considera recomendable establecer una codificación inequívoca para el funcionamiento de la base de datos, a fin de evitar confusiones; con todo, al desarrollar este estudio fue posible obtener conclusiones claras sobre el tema en cuestión.

En conclusión, se observó una evidente prevalencia de la mutación MTHFR en sus diferentes polimorfismos analizados. A pesar de que no se pudo asociar a una única causalidad, puesto que solo se analizaron las bases de datos y no los casos clínicos específicos, al encontrar una prevalencia importante, incluso mayor a la reportada en la literatura para poblaciones similares, consideramos relevante estudiar dichas alteraciones en pacientes con eventos tromboticos, quienes cuenten con una historia clínica que fundamente su importancia y, a la vez, complementar con estudios familiares para dar seguimiento. Además, un abordaje temprano es útil para implementar opciones terapéuticas preventivas, como el ácido fólico, en aras de evitar futuros incidentes por aumento de la homocisteína.

6. Referencias

- Bauer, K. A. (2008). Hypercoagulables states. En R. Hoffman, E. J. Benz, S. J. Shattil, B. Furie, L. Silberstein, P. McGlave, y H. Heslop (Eds.), *Hematology: Basic principles and practices* (5ta Ed., pp. 2043-2053). England: Churchill Livingstone Elsevier.
- Chavez, L., Salazar, L., Brilla, A., y Herrmann, F. (2002). Estudio de factores trombogénicos en pacientes menores de 45 años con infarto del miocardio. *Revista Costarricense de Cardiología*, 4(3), 5-10. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422002000300002
- Du, X., Xiao, L., Sun, R., Li, K., Liang, L., Song, L., y Liu, Z. (2020). A prospective cohort study of MTHFR C677T gene polymorphism and its influence on the therapeutic effect of homocysteine in stroke patients with hyperhomocysteinemia. *BMC Neurol*, 20(1), 128. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01701-8>
- Gallo, M. d. C., y Sánchez, A. (2017). *Hemostasia y trombosis*. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología. DOI: <https://doi.org/http://sah.org.ar/docs/2017/004-Hemostasia%20y%20Trombosis.pdf>
- González-Porras, J., Pérez-López, E., Alberca, I., y Lozano, F. (2010). Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología*, 62(6), 225-231. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-influencia-mutacion-c677t-del-gen-S0003317010700535>
- Leandro-Sandí, V., Barboza-Elizondo, M., y Vindas-Angulo, G. (2013). Evento cerebrovascular isquémico en el adulto joven. *Acta Médica Costarricense*, 55(3), 143-146. Recuperado de <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/488/art08v55n3.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Lim, W., Crowther, M. A., y Ginsberg, J. S. (2008). Venous Thromboembolism. En R. Hoffman, E. J. Benz, S. J. Shattil, B. Furie, L. Silberstein, P. McGlave, & H. Heslop (Eds.), *Hematology, Basic Principales and practices* (5ta ed., pp. 2021-2040). England: Churchill Livingstone Elsevier.
- Moll, S., y Vargas, E. A. (2015). Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*, 132(1), e6-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311>

- Méndez-López, M., Salazar-Sánchez, L., y Porras, J. (2013). Trombofilia Primaria: mejorando el Diagnóstico basado en evidencia. *Revista Costarricense de Cardiología*, 15(2). Recuperado de <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v15n2/art04v15n2.pdf>
- Ornstein, D. L., y Cushman, M. (2003). Cardiology patient page. Factor V Leiden. *Circulation*, 107(15), e94-97. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068167.08920.F1>
- Parra-Ortega, I., López-Martínez, B., González-Ávila, I., Rodríguez-Castillejos, C., Jonguitud-Díaz, V., Luna-Gaspar, A., Sánchez-Huerta, J. L., y Vilchis-Ordóñez, A. (2009). Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes pediátricos con trombosis. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 66(3), 229-233. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000300003
- Salazar, L., Jiménez, G., Chaverri, P., Ramos, V., y Falko, H. (2007). Mutación 20210G/A del gen de la protombina en una familia costarricense. *Revista Médica*, 1(1), 28-34. Recuperado de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/7871>
- Solano-Vargas, M., Suárez-Sánchez, M. J., Calvo-Flores, L., y Salazar-Sánchez, L. (2016). Asociación de trombofilia con mutaciones en el gen que codifica para el factor V, la protrombina y la metilentetrahidrofolato reductasa: descripción de dos casos familiares. *Revista Médica*, 10(1), 37-41. Recuperado de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/24830>
- Turchetti, D., y Romeo, G. (2002). Problems related to counseling in genetic thrombophilias. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32(5-6), 254-257. DOI: <https://doi.org/10.1159/000073576>
- Vizcaíno, G., Diez-Ewald, M., Herrmann, F. H., Schuster, G., Torres-Guerra, E., y Arteaga-Vizcaíno, M. (2005). La homocisteinemia y su relación con el polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa en varios grupos étnicos del occidente de Venezuela. *Investigación Clínica*, 46(4), 347-355. Recuperado de http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0535-51332005000400005&script=sci_abstract
- Weisfeld-Adams, J., y Kirmse, B. (2014). Hyperhomocysteinemia. En M. F. Murray, M. W. Babyatsky, M. A. Giovanni, Alkuraya, F.S., y S. D.R. (Eds.), *Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care* (1 ed.). México: McGraw-Hill. Recuperado de <https://accessmedicine-mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=1094§ionid=61904021>

Población y Salud en Mesoamérica

¿Quiere publicar en la revista?

Ingresa [aquí](#)

O escribanos:

revista@ccp.ucr.ac.cr



Población y Salud en Mesoamérica (PSM) es la revista electrónica que cambió el paradigma en el área de las publicaciones científicas electrónicas de la UCR. Logros tales como haber sido la primera en obtener sello editorial como revista electrónica la posicionan como una de las más visionarias.

Revista PSM es la letra delta mayúscula, el cambio y el futuro.

Indexada en los catálogos más prestigiosos. Para conocer la lista completa de índices, ingrese [aquí](#).



DOAJ

latindex



Dialnet

e-revist@s



Revista Población y Salud en Mesoamérica -

Centro Centroamericano de Población
Universidad de Costa Rica

