

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta. Revisión Sistemática de la Literatura según directrices PRISMA.

Trabajo de titulación previo a la obtención del
título de Médico

Autores:

Oscar Steven Enderica Vasquez

Paola Daniela Tacuri Peña

Director:

Julio Alfredo Jaramillo Oyervide

ORCID:  0000-0002-8279-0637

Cuenca, Ecuador
2024-07-11

Resumen

Antecedentes: Las patologías procoagulantes generan procesos trombóticos de manera crónica y silenciosa en el ser humano. Entre estas, las trombofilias hereditarias se destacan como la principal causa genética. Un diagnóstico oportuno mediante métodos hematológicos o genéticos resulta crucial para prevenir consecuencias mortales en la población adulta afectada (1). **Objetivo:** Sintetizar la evidencia científica disponible sobre el abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta. **Método:** Estudio observacional retrospectivo mediante Revisión Sistemática de la Literatura bajo las directrices PRISMA. La población de estudio incluyó adultos y se llevó a cabo en bases de datos internacionales (PubMed, Science Direct, EBSCO, Cochrane Library, Scopus). El instrumento de recolección de datos fue Zotero, una herramienta bibliográfica que recopiló los artículos de las bases digitales. Se utilizó una matriz de Microsoft Excel creada Ad Hoc que contenía artículos publicados sobre el tema. Se aplicaron criterios de elegibilidad y se aplicó clasificación Sackett para evaluar la calidad. Posteriormente, mediante estadística descriptiva se presentó la información obtenida, junto con una síntesis narrativa. **Resultados:** Se obtuvieron 22 artículos, donde 15 pertenecían a países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido. La Trombofilia Hereditaria Clásica más estudiada fue el Factor V de Leiden. **Conclusiones:** En Estados Unidos, la investigación prioriza la trombosis de la vena porta. Falta clara de correlación con resultados obstétricos ha sido notada. En contraste, en los países europeos mencionados, se resalta la conexión entre eventos trombóticos y condiciones obstétricas, subrayando la importancia del cribado y su repetición según sea necesario.

Palabras clave de autor: diagnóstico, resistencia a la proteína c activada, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteínas s, deficiencia de protrombina, deficiencia de antitrombina 3



cc creative commons

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: Procoagulant pathologies generate thrombotic processes chronically and silently in humans. Among these, hereditary thrombophilias stand out as the main genetic cause. A timely diagnosis by hematological or genetic methods is crucial to prevent fatal consequences in the affected adult population (1). **Objective:** To synthesize the available scientific evidence on the diagnostic approach of classical hereditary thrombophilias in the adult population. **Methods:** Retrospective observational study by Systematic Literature Review under PRISMA guidelines. The study population included adults and was conducted in international databases (PubMed, Science Direct, EBSCO, Cochrane Library, Scopus). The data collection instrument was Zotero, a bibliographic tool that collected articles from digital databases. A Microsoft Excel matrix created Ad Hoc containing articles published on the topic was used. Eligibility criteria were applied and Sackett classification was applied to assess quality. Subsequently, descriptive statistics were used to present the information obtained, together with a narrative synthesis. **Results:** We obtained 22 articles, 15 of which belonged to European countries: Germany, Ireland, Italy, the Netherlands and the United Kingdom. The most studied Classical Hereditary Thrombophilia was Factor V Leiden. **Conclusions:** In the United States, research prioritizes portal vein thrombosis. A clear lack of correlation with obstetric outcomes has been noted. In contrast, in the European countries mentioned, the connection between thrombotic events and obstetric conditions is highlighted, underlining the importance of screening and its repetition as needed.

Author Keywords: diagnosis, activated protein c resistance, protein c deficiency, protein s deficiency, prothrombin deficiency, antithrombin 3 deficiency



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice

Capítulo I	10
1.1 Introducción	10
1.2 Planteamiento Del Problema	11
1.3 Justificación	13
Capítulo II	16
2.1 Marco Teórico	16
2.1.1 Hemostasia Secundaria	16
2.1.2 Trombofilia Hereditaria	17
2.1.3 Factor V Leiden Y Resistencia A La Proteína C Activada	18
2.1.4 Protrombina G20210A (PTM)	22
2.1.5 Deficiencia De Proteína C	25
2.1.6 Deficiencia De Antitrombina	29
2.1.7 Déficit De Proteína S	33
2.1.8 Método De Revisión Sistemática	36
Capítulo III	43
3.1 Objetivo General	43
3.2 Objetivos Específicos	43
Capítulo IV	44
4.1 Diseño Del Estudio	44
4.2 Contexto Del Estudio	44
4.3 Población De Estudio	44
4.4 Criterios De Elegibilidad	44
4.4.1 Criterios De Inclusión	44
4.4.2 Criterios De Exclusión	45
4.5 Variables	45
4.6 Métodos, Técnicas, E Instrumentos Para La Recolección De Datos	45
4.7 Procedimientos	45
4.8 Plan De Análisis	48
4.8.1 Organización De La Información Seleccionada	48
4.9 Aspectos Éticos	49
Capítulo V	50
5.1 Resultados	50

5.1.1 Cumplimiento Del Estudio.....	50
5.1.2 Caracterización De Los Artículos Publicados.	50
5.1.3 Caracterización De Los Artículos: Según Información Específica.....	56
5.1.3.1 Caracterización De Los Artículos.	56
5.1.4 Resultados De Los Artículos: Según Información Específica Por País.....	59
5.1.5 Diagrama De Flujo Para La Selección De Literatura De Acuerdo Con La Declaración PRISMA.	71
CapítuloVI	72
6.1 Discusión	72
6.2 Limitaciones	77
CapítuloVII	78
7.1 Conclusiones.....	78
7.2 Recomendaciones	79
Referencias.....	80
Anexos	89

Índice de figuras

Figura 1. Total de Artículos según Trombofilias Hereditarias Clásicas en Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.	56
Figura 2. Total de Artículos según Año de Publicación en Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.....	57
Figura 3. Total de Artículos según Tipo de Estudio en Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.....	58
Figura 4 Diagrama de flujo para la selección de literatura de acuerdo a declaración Prisma, editado en base a las necesidades de la investigación.	71

Índice de tablas

Tabla 1. Caracterización de los artículos publicados en Estados Unidos.	51
Tabla 2. Caracterización de los artículos publicados en Nueva Zelanda.	52
Tabla 3. Caracterización de los artículos publicados en países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.	53
Tabla 4. Resultados de los artículos publicados en Estados Unidos.	59
Tabla 5. Resultados de los artículos publicados en Nueva Zelanda.	62
Tabla 6. Resultados de los artículos publicados en países de Europa: Alemania, Italia, Irlanda, Países Bajos y Reino Unido.	63

Agradecimientos

A mis padres Mariana Vasquez y Manuel Enderica por apoyarme en mis estudios, alentarme a seguir adelante y por su amor incondicional. A mi hermana Marina Enderica por la paciencia, consejos y comprensión a lo largo de mi vida.

Al Dr. Julio Jaramillo Oyervide por su dirección, tutoría y paciencia que ha sido la guía en la elaboración de esta Revisión Sistemática de la Literatura.

A mi compañera Paola Tacuri por su ardua contribución y dedicación al trabajo conjunto. Su colaboración ha sido fundamental para el éxito de esta investigación. A lo largo de este trabajo de titulación se ha convertido en una valiosa amistad.

A mis compañeros Juan, Jorge, Ana, Oscar C., Gisella, Oscar D., Carlos y Emilia a quienes agradezco por su valioso aporte a mis conocimientos, y aún más significativamente, por enriquecer mi vida y brindarme amistades genuinas.

Oscar Steven Enderica Vasquez

Agradezco a mis padres Fabiola Peña y Jorge Tacuri por su amor y apoyo en cada paso realizado, así como ser uno de los más grande pilares en mi vida, este logro no solo representa mi sacrificio y dedicación, sino también el de ellos en su trabajo para formar a la persona que soy ahora.

Agradezco también a la Universidad de Cuenca por brindarme la oportunidad de ser partícipe de su enriquecedora enseñanza y convertirme en una profesional.

A mi tutor el Dr. Julio Jaramillo Oyervide por su orientación, paciencia y dedicación que ha sido la brújula en la realización de este trabajo de titulación y así también enfrascarme a nuevos objetivos.

Y a mis compañeros, ahora amigos, y pronto colegas que enriquecieron no sólo mi aprendizaje, si no también mi corazón, cada día dentro y fuera de las aulas, con una mención especial a Estefanía, Sebastián, Kerly, Lorena y mi querido compañero de tesis Oscar Enderica que camino a mi lado en esta senda.

Paola Daniela Tacuri Peña

Dedicatorias

A mi sobrino Samiro Felipa Enderica con cariño y gratitud por ser una inspiración constante en mi vida. Tu apoyo y alegría han iluminado mi camino durante este viaje académico. A Micaela Rodas cuya amistad ha respaldado mi desarrollo personal y académico. Este logro es también suyo.

Oscar Steven Enderica Vasquez

Dedico este proyecto a todos aquellos que de alguna manera contribuyeron en su realización gracias por ser parte de este viaje académico, sus aportes y colaboraciones han enriquecido mi trabajo y mi vida de formas inimaginables.

Especialmente a Andrés, Belén y Dasha que me mantuvieron firme y no dejaron que me rinda aun cuando parecía difícil, gracias a ustedes perseveré y lo seguiré haciendo.

Paola Daniela Tacuri Peña

Capítulo I

1.1 Introducción

Trombofilia se describe como un grupo de trastornos de hemostasia y la misma puede diferenciarse en genética o adquirida. El término trombofilia hereditaria hace referencia a un estado de predisposición procoagulante debido a causas genéticas. Dentro de estos resaltan el factor V Leiden que es la alteración más prevalente en cuanto a estas patologías, seguido de protrombina G20210A, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y deficiencia antitrombina que representan la mayoría de los casos restante (2).

Dentro de los análisis de pacientes de la población en general la prevalencia de trombofilias es de un 2 a un 5 % y de un 2% en población latina, pero se describe que esta cifra aumenta en un 21% a 25% en pacientes con TEV (tromboembolismo venoso). Las trombofilias hereditarias representan un gran riesgo de presentar recurrencia de TEV de hasta 20 veces más que en una persona sin esta afección (3).

En un estudio cohorte retrospectivo en Quito de 629 pacientes en 2014 se evidenció alteración genética en el 54.8% como causa primaria de TEV entre ellas de característica congénita (4). Esta alteración trombótica genética es difícil de diagnosticar durante una evaluación preoperatoria, a menos que la paciente ya haya tenido abortos espontáneos, recurrentes, trombosis o fenómenos tromboembólicos no provocados. Cuando y qué pacientes deben someterse a cribado, así como el tratamiento adecuado de estos pacientes, es un tema de debate continuo en la literatura. Las trombofilias hereditarias incluyen un grupo de trastornos genéticos autosómicos dominantes que como resultado neto aumentan el riesgo de desarrollar TEV (5).

El abordaje diagnóstico tiene como primer objetivo establecer una correcta identificación de los pacientes de portadores de trombofilia hereditaria, como indicaciones para pruebas diagnósticas podemos describir antecedentes de trombosis familiar en su historial médico, que representa un riesgo doble de sufrir un episodio trombocito. Con la realización de investigaciones sobre trombofilias hereditarias se alcanzaría una ventaja a la hora de prevenir enfermedades trombóticas y tener un mayor cuidado con situaciones que conllevan riesgo tromboembólico (6).

Es de suma importancia reconocer el abordaje diagnóstico desde las indicaciones diagnósticas y las pruebas empleadas actualmente para cada trombofilia antes especificada, ya que puede existir riesgo de sobre indicación o escepticismo de las mismas (5). En un

estudio observacional con múltiples países de Latinoamérica de 329 pacientes en 2017, se observó un porcentaje elevado de solicitud de Trombofilia Hereditaria no sólo en el paciente joven con TEV no provocado (80%), indicación ya establecida, sino también casos de paciente mayores de 50 años con eventos no provocados (36%) e inclusive con un evento provocado (15%), concluyendo una sobre indicación de estudios en los pacientes, demostrando que medidas correctivas, así como una ampliación en el conocimiento y la educación relacionados con este asunto de gran controversia (3).

Se realizó una Revisión Sistemática de la Literatura, analizando la evidencia científica desde la perspectiva del PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para sintetizar los métodos de diagnóstico y recomendaciones diagnósticas utilizadas en la identificación de trombofilias hereditarias. Al explorar la evidencia científica existente a través de este marco, se proporciona una visión integral y actualizada sobre las estrategias y orientaciones diagnósticas, disponibles en la actualidad. Esta evaluación se presenta como una herramienta para esclarecer datos que resulten útiles a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas informadas mediante una descripción sistematizada de evidencia científica recaudada.

1.2 Planteamiento del problema

El diagnóstico de las trombofilias hereditarias por lo general es tardío, debido a su manera clínica de presentación asintomática en su mayoría. En Ecuador, se ha reportado un aumento del número de casos de TEV, que es descrita como una de complicaciones en pacientes con trombofilias. Según el INEC 2004 de 1 en 53.000 habitantes mayores de 40 años reporta TEV, además en 2006 se describen en el Hospital Eugenio Espejo 1 caso por cada 337 ingresos. Este aumento sustancial del número de casos se debe en proporción a casos nuevos y casos de TEV recurrente (4),(7).

Las expresiones clínicas de la trombofilia hereditaria presentan una diversidad que se corresponde con la anomalía genética específica. Las pruebas diagnósticas deben fundamentarse en el fenotipo de la antitrombina y la proteína C, en el fenotipo y genotipo (mutación del factor V Leiden) para la resistencia a la proteína C activada, y en el genotipo (mutación G20210A) para la hiperprotrombinemia. Por ende, la investigación de laboratorio sobre la trombofilia hereditaria se ha restringido a pacientes con historial de tromboembolismo venoso y, en caso de resultar positiva, se extiende a sus familiares, incluso si aún no manifiestan síntomas (8).

En Ecuador, una paciente que reportó dolor de miembros inferiores, que a la inspección presentaba venodilatación en ambas extremidades inferiores y antecedentes de episodios trombóticos; al someterla a evaluación, se obtuvo una medida de antitrombina III del 89% (dentro de la normalidad según el laboratorio empleado), una proteína C del 52% (por debajo de lo normal) y una proteína S del 51% (también por debajo de lo normal), lo que confirma el diagnóstico de trombofilia secundaria debido a la deficiencia de proteína C y S (9).

Sin embargo, debe considerarse también un punto importante a los pacientes que reciben tratamiento como anticonceptivos orales, ya que se ha demostrado interferencia en varias pruebas de trombofilia, incluida la evaluación de antitrombina, proteína S, y actividades de la proteína C, aun cuando las pacientes tenían antecedentes de recurrencia de eventos trombóticos (8). En cuanto a los métodos diagnósticos recomendados, sobre la proteína C la prueba inicial evalúa la actividad de la proteína C utilizando métodos cromogénicos, aunque hay muchas interferencias potenciales que alteran la medición de esta actividad resultando en falsos positivos (niveles bajos) o falsos positivos (nivel altos o muy altos) (10), (11).

Según Yáñez, P (12) con su trabajo de investigación sobre el análisis de las frecuencias de los polimorfismos del Factor V Leiden (G1691A), Factor II protrombina (G20210A), y otros, realizado en una población mestiza residente en el distrito Metropolitano de Quito, donde se analizó mediante PCR (reacción de cadena polimerasa) su presencia, concluyendo que las frecuencias de estos 5 polimorfismos en la población ecuatoriana exhiben una notable concordancia con las prevalencias observadas en las poblaciones sudamericanas y españolas, posiblemente en virtud de patrones de mestizaje.

Adicionalmente, en la localidad de Cuenca se sugiere realizar la caracterización de la Antitrombina III y la Proteína S, combinada con el análisis de los marcadores moleculares del gen de la protrombina G20210A y la homocisteína MTHFR, esto se debe a que la mayoría de los casos de trombosis asociados con trastornos arteriales neonatales están vinculados a una deficiencia hereditaria ocasional en la coagulación (13).

Para identificar la presencia de trombofilias hereditarias también se describen métodos diagnósticos como los siguientes; expuestos por Sayinalp et al (14) que demostraron que en las pruebas de resistencia a la PCA (Proteína C activada), utilizando veneno de serpientes crotálicas como procoagulante, se evidenció que los valores de resistencia a la PCA en pacientes con una mutación homocigota del factor V Leiden ($70,4 \pm 13,5$) fueron significativamente inferiores ($p < 0,001$) en comparación con los individuos con la mutación

heterocigota ($87,6 \pm 13,4$ s). Los resultados indicaron una sensibilidad del 98,7% y una especificidad del 91,9% para la detección sistemática de la mutación del factor V Leiden (10).

De manera similar, Oger et al (15) y colaboradores evidenciaron que la evaluación utilizando el sistema STA Staclot APC-R exhibió una sensibilidad total del 100% y una especificidad del 98,8%. La eficacia de la prueba no se vio afectada por la presencia de un proceso trombótico agudo. Sumado a esto tenemos, que la mejor prueba inicial para la deficiencia de AT es un estudio funcional de la actividad de AT en plasma, a menudo conocido como estudio AT-heparina. El estudio evalúa la capacidad de la heparina para prevenir un factor de coagulación (trombina [factor IIa] o factor Xa), que requiere actividad AT (10), (11).

Los pacientes que presentan hospitalizaciones repetidas por causas trombóticas la trombofilia hereditaria es una de las principales afecciones a tener en cuenta a la hora de dilucidar un diagnóstico específico en estos pacientes y así a su vez implementar de manera oportuna, preventiva y precisa un manejo clínico adecuado. Dado que la trombosis venosa es un trastorno multifactorial, realizar un diagnóstico diferencial entre trombofilias hereditarias y adquiridas en base a una revisión actualizada ayuda a tener un abordaje integral del paciente que combine información clínica, resultados del cribado genético y otros factores de riesgo para llegar a un diagnóstico certero y así en base a este se pueda realizar el manejo adecuado por los profesionales de la salud (11).

Partimos de lo antes expuesto el responder la siguiente pregunta de investigación planteada para este Revisión Sistemática de la Literatura: En personas adultas de entre 20 a 64 años con síntomas sugestivos de enfermedad trombótica, ¿cuáles son los métodos diagnósticos a efectuar para la detección de trombofilias hereditarias clásicas que permita una identificación temprana?

1.3 Justificación

La revisión actual sobre trombofilias hereditarias se encuentra dentro de las prioridades de investigación en salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, línea de investigación 13: congénitas, genéticas y cromosómicas, dentro de genéticas, subclasificaciones hematológicas congénitas. Además, se espera que la presente investigación objetívese información sobre las trombofilias hereditarias clásicas y sirva de ayuda a la comunidad científica esperando ser publicada en el repositorio de la Universidad de Cuenca (16).

La Revisión Sistemática ocupa la posición más prominente en la jerarquía de la medicina basada en la evidencia, siendo así reconocida como la fuente más fidedigna de evidencia

para la toma de decisiones, debido a su aplicación de métodos científicos predefinidos para la síntesis de la investigación (17). Sus atributos comprenden la formulación de objetivos debidamente delimitados con criterios predefinidos para la selección de artículos publicados, guiándose por una metodología clara y reproducible. Este enfoque se complementa con una búsqueda sistemática que identifica todos los artículos publicados que cumplen con los criterios de elegibilidad, permitiendo así evaluar la validez de los resultados. El proceso culmina con una presentación sistemática que incluye una síntesis de las características, resultados de los artículos incorporados y elementos distintivos de la investigación en cuestión (18).

La trombofilia se define desde una perspectiva médica como una condición patológica caracterizada por una propensión elevada a la formación de trombos o coágulos sanguíneos de manera hiperactiva o desregulada en el sistema circulatorio. Esta predisposición anormal a la trombosis puede tener diversas causas subyacentes, ya sean de origen genético o adquirido. La trombofilia hereditaria se caracteriza por una predisposición genética a la formación de coágulos, incrementando el riesgo del individuo para el desarrollo de diversas patologías, tales como, embolia pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP) y otros eventos tromboembólicos. Entre las trombofilias hereditarias clásicas se destacan la deficiencia de antitrombina, de proteína C y de proteína S, así como la resistencia a la proteína C activada ocasionada por el Factor V Leiden y la mutación de la protrombina, identificadas mediante su epidemiología (1), (19).

Sin embargo, la detección de trombosis y afecciones relacionadas con trombofilias hereditarias suele ser subestimada. Esto se debe en parte a la complejidad del diagnóstico de trombofilia hereditaria, lo que puede llevar a que los profesionales de la salud pasen por alto la condición, ya que los síntomas pueden ser confundidos con otras enfermedades. Así también, significando costes en el medio público y privado al no realizar o sobre realizarlas según sea el caso, generando costos significativos para el sistema de salud y pacientes. Para confirmar la presencia de trombofilia, se requieren pruebas específicas. Además, tanto los pacientes como los expertos en el área de la salud a menudo pueden no reconocer la trombofilia hereditaria, lo que puede resultar en una falta de pruebas y diagnósticos adecuados (19), (20).

Siendo así, los métodos de diagnóstico utilizados para identificar trombofilias hereditarias pueden variar según el contexto clínico, los recursos disponibles y la situación individual del paciente, así como el tipo de trombofilia presente, lo que hace necesaria la evaluación de estos enfoques diversos para su identificación. Es preciso especificar que se tomará a la

población adulta definida en un rango de entre 20 a 64 años según la clasificación establecida dentro del Manual del Modelo de Atención Integral de Salud - MAIS de Ecuador ya que una población adulta mayor >64 años o una pediátrica/adolescente <20 años, cuenta con comorbilidades externas o las patologías son inusuales respectivamente, de tal manera que se incluirá solo al rango mencionado (21), (22).

Es necesaria una investigación detallada, que permita sistematizar los variados métodos diagnósticos de trombofilias hereditarias así como su determinado uso en una población específica, resaltando que a nivel mundial se cuenta con pocas redacciones sobre este tema y más aún en nuestro país, Ecuador, por lo que debemos visibilizar una metodología correcta frente a un paciente con trombofilia hereditaria que a su vez permita implementar de manera oportuna, preventiva y precisa un manejo clínico. Para los autores de esta investigación es un reto a superar, plantear una investigación con un nivel alto de evidencia que aumente el conocimiento científico actual. Beneficiando esta comunidad además de al público en general debido la extensión de no solo nuestro propio aprendizaje, si no de la información científica disponible.

Capítulo II

2.1 Marco Teórico

El estudio de las trombofilias hereditarias constituye un campo fascinante y clínicamente relevante en la investigación médica. Estas condiciones, caracterizadas por alteraciones en el sistema de coagulación, han capturado la atención de investigadores y profesionales de la salud debido a su potencial impacto en la predisposición a eventos trombóticos. En esta revisión, nos sumergimos en el intrincado marco teórico que rodea las trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta, explorando los aspectos genéticos, moleculares y clínicos que definen esta compleja entidad.

En el ámbito clínico, comprender el marco teórico de las trombofilias hereditarias es esencial para una evaluación precisa de los pacientes con antecedentes familiares o personales de trombosis. Esta revisión se sumerge en la complejidad de estos aspectos, destacando la importancia de la genómica y la biología molecular en la identificación temprana, el manejo clínico y la prevención de complicaciones trombóticas en individuos con predisposición hereditaria.

2.1.1 Hemostasia Secundaria

Consiste en la estructuración de un coágulo secundario mediante la formación de un mallado de fibrina que proporciona estabilidad. Se comprende que los factores de coagulación en el plasma, en forma de zimógenos, experimentan activación mediante hidrólisis, transformándose en serin proteasas. Estas, a su vez, activan otros factores para propiciar la formación de fibrina. Sin embargo, se reconoce que estas reacciones ocurren simultáneamente en las membranas celulares, inicialmente en la membrana endotelial y posteriormente en la membrana plaquetaria. Esto se debe a que estas membranas expresan fosfolípidos aniónicos. Es relevante destacar que diversos factores de coagulación producidos en el hígado dependen de la presencia de vitamina K para su interacción con los fosfolípidos aniónicos (23).

Se puede afirmar que, en la fase secundaria de la hemostasia, la liberación de Factor Tisular (FT) por parte del endotelio juega un papel fundamental en el inicio de la coagulación a través de la vía extrínseca. Además del endotelio, otras células como las monocíticas activadas, los macrófagos, los pericitos, los fibroblastos, las células musculares lisas, las células miocardiocíticas y las plaquetas también tienen la capacidad de generar FT. El FT, en presencia de fosfolípidos y calcio aniónico activa el factor VII, y a su vez, VIIa y el FT activa

los factores IX y X que se convierten en los principales reguladores. Cuando un factor de coagulación es activado se indica con una "a" después del número 9 respectivo (23).

La combinación de cofactor Va y factor Xa genera trombina (FIIa) en microdosis, activando protrombina (II) en la vía común. La trombina, potente agonista plaquetario, estimula la activación de más plaquetas, aumentando la superficie para la activación de factores. Los factores V, XI y XIII son activados por trombina (IIa), que también separa el factor VIII del FvW. Cofactor VIIIa y factor IXa colaboran para activar el factor X, generando niveles macro dosificados de trombina por Xa y cofactor Va. La trombina actúa sobre fibrinógeno, formando polímeros de fibrina y creando un coágulo inicial que se estabiliza con uniones articuladas gracias al factor XIIIa. La vía de activación por contacto o intrínseca comienza con el ácido cininógeno, la calicreína y el factor XIIa, juntos activan el factor XI y luego el factor X en la vía común para producir trombina y formar fibrina a través del fibrinógeno (23).

2.1.2 Trombofilia Hereditaria

La trombofilia es una alteración en el proceso de coagulación que incrementa la probabilidad de trombosis, también se conoce como hipercoagulabilidad o condición protrombótica y está, indica una divergencia ya sea secuencia de eventos de la coagulación o en el sistema de fibrinólisis. Puede presentarse como un evento tromboembólico que ocurre de manera espontánea o con una gravedad que no guarda proporción con el estímulo, afectando tanto el sistema venoso como, ocasionalmente, el arterial. Además, existe una predisposición variable a la recurrencia. La hipercoagulabilidad es multifactorial y puede verse influida por factores tanto hereditarios como adquiridos, siendo la forma en que se manifiesta clínicamente dependiente de cada individuo (24).

En el año 1996, un panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) estableció la trombofilia hereditaria como una predisposición genéticamente determinada al tromboembolismo venoso (TEV). Esta condición se asocia con anomalías genéticas dominantes y recesivas, lo que puede dar lugar a TEV en edades tempranas, recurrencias frecuentes o puede ser identificada a través de antecedentes familiares de trombosis. Anomalías mínimas pueden pasar desapercibidas y solo ser reveladas mediante análisis de laboratorio. Las trombofilias hereditarias más demarcadas son la variante del factor V Leiden (FVL) o (F5 G1691A), la variante del gen de la protrombina (F2 G20210A), la deficiencia de proteína C (PC), la deficiencia de proteína S (PS) y la deficiencia de antitrombina (AT) (25), (26).

En contraste, las trombofilias adquiridas presentan una mayor prevalencia debido a su asociación con factores modificables y no modificables, tales como la edad avanzada, la obesidad, el hábito de fumar, la inmovilización prolongada, la insuficiencia cardíaca y el cáncer. Destacan la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) y síndrome antifosfolípido (SAF) como las principales causas de estas trombofilias adquiridas. La detección precoz de las trombofilias resulta fundamental para prevenir complicaciones graves, como la embolia pulmonar o el infarto agudo de miocardio, en estos pacientes. Por consiguiente, es crucial poseer un conocimiento detallado de los diversos tipos y clasificaciones de trombofilias para tomar decisiones clínicas de forma oportuna (27).

En el método de diagnóstico de trombofilia hereditaria, se utilizan análisis de ADN para el gen de protrombina, pruebas mediante TTPa para el Factor V Leiden y análisis de ADN para la mutación del Factor V Leiden para confirmar la presencia de la trombofilia. Se utiliza un ensayo cromogénico funcional y un ensayo inmunológico (ELISA) para identificar el tipo de déficit en proteínas C y S. Cuando existe una alta sospecha diagnóstica, se deben considerar estos métodos, aunque la evaluación puede variar en algunos casos, excepto en casos como la resistencia al tratamiento con heparina, que requiere un estudio del déficit de antitrombina III (28).

Dentro de los abordajes terapéuticos disponibles para las trombofilias se encuentran la terapia anticoagulante, la terapia antiplaquetaria y la trombólisis, entre otros. Cada una de estas opciones terapéuticas debe ser evaluada y seleccionada con cuidado para garantizar la seguridad y eficacia en el tratamiento para lo cual es sumamente necesario un correcto diagnóstico razón por la cual estudiar de manera adecuada las trombofilias, fisiopatología. La clasificación de las mismas y métodos diagnósticos aportará conocimiento actualizado y de calidad para la práctica clínica del personal de salud.

2.1.3 Factor V Leiden y resistencia a la proteína C activada

En condiciones fisiológicas, el hígado desempeña un papel predominante en la síntesis del factor V. La activación del factor V ocurre mediante la acción de la trombina, la cual también transforma la protrombina en trombina. La proteína C activada, un importante inhibidor fisiológico de la coagulación, degrada el factor V. La trombina, al activar la proteína C, ejerce una reducción en la coagulación en presencia de la trombomodulina. Por lo tanto, la concentración y actividad de la proteína C (aPC) son elementos cruciales en el bucle de retroalimentación negativa que limita la activación de la trombina. Individuos portadores de la variante FVL enfrentan un aumento en el riesgo de TEV. A pesar de su alta prevalencia en la

población, muchas personas con esta variante no experimentan TEV. Estas consideraciones hacen que la gestión del estado de portador de FVL sea compleja en términos de prevención primaria y recurrente del TEV (29).

FVL aumenta la coagulación al producir dos cambios distintos en la cascada de coagulación: Primero, a través de la mejora de la función procoagulante del factor Va, el PCa interfiere con el factor Va en una serie de elecciones secuenciales. La primera misión Arg506 reveló otros sitios de misión Arg306 y Arg679. Dado que Arg506 no se encuentra en FVL activado, estos otros sitios constantes están protegidos, lo que da como resultado una degradación 20 veces más lenta de FVL activado. La presencia prolongada de FVL activado da como resultado una generación persistente de trombina. La disminución en el efecto anticoagulante del factor V y la escisión del factor V inactivo con la proteína C activada (aPC) en la posición 506 incrementa su habilidad para funcionar como cofactor en la degradación de los factores Va y VIIIa. Dado que el factor V Leiden inactivado no puede ser escindido en Arg506, su eficacia como cofactor para la proteína C se ve reducida, resultando en una disminución en la degradación de los factores Va y VIIIa (30).

El papel reducido de FVL activado por aPC y el papel deteriorado de FVL inactivado por aPC parecen contribuir igualmente al fenómeno de la resistencia de PCA asociada a FVL y al estado de hipercoagulabilidad resultante. Las variantes de FVL representan la mayoría de los casos heredados de resistencia a aPC, mientras que los casos restantes de resistencia a aPC están asociados con otros factores genéticos y adquiridos. La función dual del factor V también ayuda a explicar por qué los cambios en el TEV son menos comunes en pacientes que son homocigotos o pseudo homocigotos para FVL y es más probable la función heterocigota.

1. Epidemiología

La heterocigosidad para FVL es la trombofilia hereditaria más común en caucásicos con TEV:

- En personas con tromboembolismo venoso (prevalencia de aproximadamente el 10 % al 20 %) es la principal trombofilia presente (31).
- Tromboembolismo arterial: Controvertido y de pequeña relación. Infarto de miocardio: un metaanálisis de 2006 encontró que la FVL se asoció con un riesgo ligeramente mayor de enfermedad coronaria (riesgo relativo 1,17, IC del 95 %: 1,08-1,28) (32).

- Riesgo TEV inicial: Un metaanálisis de 2013 que involucró 11,239 casos de TEV con 21,521 controles encontró que el riesgo de TEV aumentó con heterocigosidad (OR 4.2; 95% CI 3.4-5.32) y homocigosidad (OR 11.5; IC del 95% 6.8-19.3, respectivamente) para las relaciones de probabilidades FVL (32).
- Riesgo de TEV recurrente: En una revisión sistemática de 2006 que evaluó el riesgo de recurrencia de TEV en individuos con FVL en comparación con los que carecen de la variante, hubo un aumento modesto en el riesgo de recurrencia debido a FVL (OR 1.4, IC del 95% 1.1-1.8) (32).

Aunque la mayoría de las personas heterocigotas para FVL no desarrollarán TEV durante su vida, el riesgo general de TEV se ve exacerbado por la edad avanzada, el uso de la terapia hormonal menopáusica, anticonceptivos orales (AO), el embarazo y otros factores de riesgo de TEV. Los individuos afectados tienen una expectativa de vida normal a pesar del riesgo de trombosis asociado con estas mutaciones (31).

Para comprender y asesorar a los pacientes sobre el riesgo de TEV relacionado con la terapia hormonal o los factores de riesgo genéticos, recomendamos discutir el riesgo en términos de riesgo absoluto de TEV por año. La incidencia de TEV en mujeres en edad fértil que no toman anticonceptivos orales es de aproximadamente 1 en 10000 por año. El riesgo inicial de TEV entre pacientes que toman anticonceptivos orales combinados aumentó a 4 en 10000 por año. En las que tienen un familiar de primer grado con un antecedente de TEV, el peligro se incrementa en dos veces con respecto a 8 en 10000 anualmente, incluso en el momento en que no se puede determinar si son termofílicas de manera clara. La existencia de un factor V del tipo Leiden que es distinto al masculino (32).

2. Diagnóstico

La manifestación clínica primordial de la heterocigosidad de FVL es el tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, solamente una minoría de las personas con FVL desarrollarán TEV durante su vida (el riesgo de heterocigosidad de FVL en la población general es aproximadamente del 5 al 10 %, en comparación con hasta el 20 % en las personas afectadas de familias con trombosis).

Sobre las indicaciones de las pruebas, el FVL puede sospecharse en familiares trombóticos o individuos con TEV, especialmente TEV temprano (p. ej., <50 años), TEV en sitios inusuales (p. ej., vena porta, vena cerebral) o recurrente. Sin embargo, FVL también puede causar cambios trombóticos en pacientes ancianos con tromboembolismo venoso. Cabe recalcar

que generalmente no realizamos pruebas de TEV de referencia en personas con un primer TEV (p. ej., debido a una inmovilidad prolongada) o en personas ≥ 50 años de edad sin antecedentes familiares de TEV (32).

Elección entre pruebas genéticas o pruebas funcionales. FVL puede detectarse mediante pruebas genéticas o una prueba de coagulación funcional para la resistencia a APC utilizando el ensayo de resistencia a APC. Cualquiera de estos métodos generalmente brindará un diagnóstico preciso de FVL, y la elección de la prueba de diagnóstico puede basarse en el costo y la disponibilidad (32).

Los resultados negativos de las pruebas genéticas o de las pruebas funcionales de segunda o tercera generación son una fuerte evidencia de que el individuo no tiene FVL. Sin embargo, los errores de prueba son posibles con cualquier tipo de prueba, y la prueba puede repetirse si es necesario, como en personas con antecedentes personales o familiares de trombosis muy positivos (32).

Ensayo funcional de resistencia a PCa El ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activado inicial (aPTT) se utiliza para detectar la resistencia a APC sin alterar el plasma (primera generación); algunas versiones del ensayo no son sensibles ni específicas para FVL. Una modificación de la mezcla de plasma diluido del paciente con plasma deficiente en factor V produjo un ensayo funcional de "segunda generación" fuertemente correlacionado con la presencia de FVL (32).

Prueba genética: La FVL puede identificarse directamente analizando el ADN genómico de las células nucleadas (como las de la sangre periférica). El uso de anticoagulantes y otros fármacos no tienen ningún efecto sobre las pruebas genéticas, ya que identifican directamente la variación de la FVL. También se pueden sugerir métodos de reacción PCR en la cascada polimerasa para identificar la variante FVL (8).

El diagnóstico médico se fundamenta en el relato de la historia, el examen físico, los resultados de laboratorio y la diagnosis por imágenes. Las pruebas de genética son provechosas para atestiguar la diagnosis y también para distinguir los síntomas en las familias de una determinada enfermedad, para calcular el peligro de repetición y para diagnosticar asintóticamente en grupos familiares con un padecimiento conocido (33).

Las formas patogénicas es posible que fueran cambios estructurales de gran magnitud o pequeñas inserciones. Se han descrito importantes deleciones/duplicaciones en FVL, (SERPINC1, PROS1, PROC, F9, FGA, FGB.MAGI) utiliza un cuadro NGS que tiene varias

combinaciones de genes para hallar cambios en los nucleótidos que están dentro de los exones de codificación y en los intrones que los rodean para hallar deleciones y duplicaciones. En todo el planeta, existen 78 laboratorios de genética médica oficiales que están acreditados por la Unión Europea y 27 que están acreditados en Estados Unidos (33).

Pruebas funcionales para la resistencia al PCA: se han producido pruebas oficiales que utilizan tromboplastina parcialmente activada (TTP), produciendo procesos de función de “segunda generación” como resultado de las modificaciones en las que el plasma del paciente se mezcla con plasma deficiente en factor V, y se correlacionan increíblemente bien con la presencia de FVL (34).

Perdidas en embarazo: Los que tienen FVL tienen dos veces más peligro de que ocurra un aborto no deseado constante en comparación a las personas que no tienen la mutación trombofilia. Un análisis probó de manera clara una correlación positiva entre la interrupción recurrente de la gestación y las alteraciones del gen FLV (33).

Las sugerencias de hoy en día son que las personas del segundo mes de gestación con aborto natural deben ser controladas para hallar indicios de trombofilia hereditaria, comprendida la FVL. No obstante, una investigación reciente ha demostrado que la cantidad de mutaciones en el gen FVL no fue significativamente distintas entre los individuos que tienen abortos espontáneos frecuentes y las personas sanas (33).

2.1.4 Protrombina G20210A (PTM)

La protrombina G20210A es la segunda trombofilia hereditaria más prevalente después del factor V Leiden, y fue descrita por primera vez por Poort y colegas en 1996, encontrándose asociado con eventos tromboembólicos y un nivel elevado de protrombina sérica. Las decisiones sobre cómo y cuándo realizar la prueba para detección de protrombina G20210, ya sea en el contexto de un TEV o en individuos asintomáticos, es uno de los retos clínicos actuales. Su mutación resulta de una sustitución de guanina por adenina en la posición 20210 del gen de la protrombina en el cromosoma 11 que se hereda como un rasgo autosómico dominante y conduce a un aumento de los niveles de protrombina en un 30% en los portadores heterocigóticos y en un 70% en los portadores homocigotos (35).

La protrombina o denominado Factor II sintetizada por el hígado y dependiente de la vitamina K, debido a su papel en cofactor para la carboxilación gamma postraducciona que requiere para su actividad funcional. El factor II es el precursor de la trombina, la enzima final de la cascada de la coagulación, misma que escinde proteolíticamente el fibrinógeno en fibrina, y

formará un coágulo de fibrina, como se ha descrito previamente. Sin embargo, la generación de trombina en pacientes con la mutación del gen de protrombina G20210A puede conducir a una mayor activación de pro-CPB2 (inhibidor de la fibrinólisis), lo que da como resultado la inhibición de la fibrinólisis y un mayor riesgo trombótico (36).

La presencia de heterocigosidad para la variante genética G20210A en el gen de la protrombina se relaciona con un aumento sustancial, de aproximadamente 3 a 4 veces, en el riesgo de experimentar un primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV). Por otro lado, la homocigosidad para esta misma variante genética es mucho menos frecuente, pero se ha reportado su asociación con casos de TEV. Los pacientes de mediana edad o de edad avanzada pueden desarrollar una TVP/EP provocada en el contexto de homocigosidad PTM aislada, a pesar de ser asintomáticos previamente. Independientemente del estado de heterocigosidad o homocigosidad PTM se detectó en una cantidad significativamente mayor de casos de accidente cerebrovascular isquémico arterial en comparación con los sujetos de control (26).

La mutación G20210A de la protrombina es primariamente asociada con la presentación clínica principal de tromboembolismo venoso (TEV). Puede haber un pequeño riesgo de trombosis arterial en algunos entornos. Esta mutación se asocia con el riesgo de complicaciones trombóticas, manifestándose con por trombosis localizada tanto en los pools vasculares venosos (66,7%) como arteriales (33,3%). Además de patologías obstétricas como preeclampsia (PE) temprana y/o grave y retraso del crecimiento fetal (FGR). Entonces, los eventos tromboembólicos venosos (TEV) más comunes que se han observado son la embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP). No obstante, se han reportado casos de trombosis que ocurren en lugares poco habituales, como las venas porta, hepáticas o cerebrales (37), (38), (39).

1. Epidemiología

- Se informa que la prevalencia mundial de la mutación G20210A de PTG es del 0% al 15,9% entre los grupos étnicos (40).
- La distribución de la mutación de protrombina G20210A es diferente entre poblaciones. Se informa que llega al 9,7 % en polaco y tan bajo como 0 % en pacientes sudaneses con preeclampsia (41).

- Las personas con homocigotos y heterocigotos compuestos FVL y protrombina G20210A tienen un riesgo significativamente mayor de primer TEV no provocado y recurrente (42).
- Las mutaciones F5 y F2 (protrombina) G20210A, variantes de baja frecuencia confieren un riesgo de dos a tres veces de TEV (43).
- En un estudio realizado en 140 mujeres en edad reproductiva portadoras de la mutación de protrombina G20210A, se registraron eventos trombóticos durante un período de observación de 6 años en 32 mujeres (22,8 % de 140), y 39 episodios de eventos trombóticos en 32 pacientes con mutación de protrombina G20210A: 26 (81,3% de 32) tuvieron un solo episodio de trombosis; 5 (15,6% de 32) tuvieron un episodio de retrombosis; 1 (3,1% de 32) tuvo dos casos de retrombosis (37).

2. Diagnóstico

Una persona con un fuerte historial familiar de tromboembolismo venoso (TEV), un miembro de la familia que tenga la variación, un historial personal de TEV a una edad temprana o en una localización inusual, o TEV recurrente puede tener riesgo de protrombina G20210A. Como se ha indicado anteriormente, en base a su fisiopatología, las pruebas de detección de protrombina G20210A se basan en medir los niveles de protrombina en sangre. El método de prueba genética más sencillo y práctico para la variación G20210A es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (44).

Para la detección de mutación de protrombina G20210A un estudio que buscaba la determinar la prevalencia de la mutación de protrombina G20210A entre pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, opta por la obtención de ADN de los participantes a través de muestras de sangre venosa periférica, donde se aisló el ADN genómico y que fue medido y comprobado por el espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 y electroforesis en gel de agarosa al 1% respectivamente (45), (46).

Continuando con un análisis PCR/RFLP usando como molde el ADN genómico para amplificar la región interesada del gen de la protrombina usando un cebador directo y uno inverso detectando la mutación G20210A se detectó por digestión del fragmento amplificado por PCR, un método similar fue usado en estudio en Lagos, Nigeria. El método considerado como "estándar de oro" para el diagnóstico del PTM sigue siendo la prueba genética basada en la PCR. Esto se debe a que existe una importante superposición en las distribuciones de la concentración de protrombina sérica entre individuos de la población normal y aquellos con

PTM. Debido a esta superposición, las pruebas de coagulación utilizadas para este trastorno no son suficientemente confiables para realizar el diagnóstico preciso de PTM (39), (45), (46).

2.1.5 Deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C puede ser congénita o adquirida. La deficiencia congénita de proteína C está causada por mutaciones en el gen PROC. Se han descrito más de 160 mutaciones del gen PROC, que pueden dar lugar a una reducción de los niveles de proteína C (Tipo I) o a la producción de una molécula de proteína C modificada con niveles de actividad decrecientes (Tipo II).

La deficiencia de proteína C es una enfermedad genética autosómica prevalente. Los individuos con mutaciones heterocigóticas padecen una deficiencia leve de proteasa C, mientras que aquellos con mutaciones homocigóticas presentan una deficiencia grave de proteasa C. La proteína anticoagulante conocida como proteína C (PC) depende de la síntesis de vitamina K en el hígado. Tiene un peso molecular de 62 kilotones y consta de dos cadenas unidas por un puente disulfuro. Tras ser activada por la serina proteasa PCa, la proteína C circula como un zimógeno y desempeña su función anticoagulante (47).

Los niveles normales de Proteína C circulan en el plasma humano a una concentración promedio de 4 mcg/mL. No hubo diferencias significativas por sexo (48).

Este proceso comienza cuando la trombina se une a la trombomodulina, un receptor vascular endotelial particular. La vitamina K es necesaria para la síntesis del ácido gamma-carboxiglutámico (Gla) en la proteína C. El dominio Gla se fusiona con el calcio, dando lugar a un cambio estructural que facilita la unión de los fosfolípidos, lo cual es crucial para el correcto funcionamiento de la proteína C (49).

La función primordial de la PC es inactivar los factores de coagulación Va y VIIIa, necesarios para la liberación eficaz de trombina y la activación del factor X, respectivamente. La mayoría de los pacientes con deficiencia hereditaria de proteína C son heterocigotos. Se han descrito más de 160 mutaciones únicas en el gen de la proteasa C (PROC). El gen está localizado en el cromosoma 2 (2q13-14) (50).

El tipo de deficiencia hereditaria de proteína C que existe depende de si los niveles reducidos de proteína (tipo I) o la función reducida de la proteína (tipo II) son los culpables de la actividad reducida. La deficiencia de proteína de tipo I es más prevalente que la de tipo II; no parece haber distinciones clínicas entre las deficiencias.

- Tipo I: Además, se han descrito otros tipos de mutaciones, como mutaciones del promotor, anomalías en el sitio de empalme, deleciones de marcas, deleciones de marcas e inserciones de marcas. Estos defectos pueden ralentizar la producción de proteína C o acelerar su destrucción. Según las pruebas inmunológicas y funcionales, el nivel de proteína C en plasma es aproximadamente un 50% inferior al normal (51).
- Tipo II: Las mutaciones que afectan a la secuencia de aminoácidos de la proteína C disminuyen la capacidad de ésta para llevar a cabo su función anticoagulante, lo que da lugar a la deficiencia de tipo II (función reducida de la proteína C con niveles antigénicos normales) (51).

Esto se demostró en una serie de 2017 de 22 individuos homocigotos o heterocigotos para una mutación en la proteína C, de los cuales 16 (73%) presentaron púrpura neonatal fulminante, tromboembolismo intracraneal o ambos. Aunque la cantidad de evidencia de alta calidad es limitada para establecer la magnitud del efecto combinado, en algunas instancias se observa que la coexistencia de la deficiencia de proteína C y otro defecto de la trombofibrilla, como la mutación de Leiden en el factor V, aumenta el riesgo de tromboembolismo. La prevalencia de la deficiencia hereditaria de protamina C varía en función de la población (52).

Existe una variación fenotípica considerable en la trombosis venosa sintomática entre individuos con deficiencia de proteína C. El riesgo relativo general de trombosis en la deficiencia de proteína C heterocigota es aproximadamente siete veces mayor que el de las personas sin trombofilia hereditaria. También se ha sugerido que el déficit proteína C se asocia con tromboembolismo arterial como el accidente cerebrovascular (48).

Tromboembolismo venoso: los pacientes con déficit proteína C pueden desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) en cualquier sitio; los más comunes son la trombosis venosa profunda (TVP) en las piernas, las venas mesentéricas y la embolia pulmonar (EP). El TEV también puede afectar otros sitios, incluidas las venas cerebrales, las venas porta, los sitios superficiales u otros sitios anormales (48).

La edad del primer evento tromboembólico puede ser la edad adulta. Las personas con antecedentes familiares de trombofilia tenían más probabilidades de tener su primer TEV entre los 20 y los 30 años, mientras que las personas sin antecedentes familiares de trombosis tenían más probabilidades de tener su primer TEV entre los 30 y los 40 años.

La púrpura fulminante del recién nacido es un trastorno raro y potencialmente mortal que se caracteriza por coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa y arterial extensa y necrosis hemorrágica de la piel. Como se mencionó anteriormente, generalmente es causada por una deficiencia homocigota o heterocigota compuesta de proteína C. Los exámenes de laboratorio revelaron coagulación intravascular diseminada y niveles de proteína C muy bajos (menos del 1% de lo normal).

El déficit proteína C se asocia con aborto espontáneo fetal, pero la trombofilia no se considera un factor importante en la mayoría de los resultados adversos del embarazo (aborto espontáneo, muerte fetal, preeclampsia, retraso en el crecimiento fetal) (48).

Un informe de la European Prospective Thrombophilia Cohort comparó embarazos entre 843 mujeres con trombofilia y 541 mujeres de control y encontró un mayor riesgo de pérdida fetal (aborto espontáneo o muerte fetal) (1,35; IC del 95 %: 1,01 a 1,82) (48).

1. Epidemiología

- Pacientes sanos en la población general: aproximadamente del 0,2 al 0,5% (10).
- Se presenta en pacientes las deficiencias parciales (formas heterocigotas) (1 en 200 a 1 en 500) y (formas homocigotas o heterocigotas compuestas) es rara (1 en 500.000 a 1 en 750.000 nacimientos) (10).
- Pacientes con tromboembolismo venoso (TEV): aproximadamente del 2 al 5% (52).

Existe una considerable variación fenotípica entre las personas con deficiencia de proteína C en cuanto a la aparición de síntomas de trombosis venosa. Hay aproximadamente siete veces más probabilidades de desarrollar trombosis en las personas con deficiencia heterocigótica de proteína C que en las personas sin trombofilia hereditaria. Además, se ha sugerido que existe una relación entre la deficiencia de proteína C y la embolia arterial. La deficiencia de proteína C se ha relacionado con la pérdida fetal; sin embargo, no se cree que la trombofilia tenga un papel significativo en la mayoría de los resultados adversos del embarazo (53).

2. Diagnóstico

Se puede tener indicios de que los pacientes con recurrencia de trombosis venosa, trombosis venosa en una lesión vascular inusual (p. ej., portal, hepática, mesenterio, cerebral), trombosis venosa a una edad temprana (p. ej., 50 años), fuerte predisposición familiar al tromboembolismo venoso (TEV) y/o necrosis cutánea inducida por Warfarina tienen

El diagnóstico de deficiencia de proteína C se hace en base a los niveles de la misma cantidad de proteína que se consideran bajos, aproximadamente el 50% de lo normal. A pesar de ello, el límite inferior para la carencia no está muy claro. En una secuencia de 28 individuos clasificados como miembros de una familia carente de proteínas C en quienes el análisis de procedencia estableció que fueron transmitidos por su herencia personal dicho desajuste genético, el valor de proteína C se encuentre (en promedio, 53 por ciento, rango 19 a 82 por ciento; y el nivel medio de antígeno de 54 por ciento, rango 22 a 89 por ciento). La gran mayoría de los laboratorios ubican el límite de deficiencia en torno al 65-70 por ciento de la normatividad (48).

Las personas con niveles de proteína C por debajo del 55 % de lo normal tienen más probabilidades de tener una anomalía genética, mientras que los niveles de proteína C entre el 55 % y el 65 % se ajustan a un estado de deficiencia o al extremo inferior de la distribución normal (48).

La detección de variantes PROC es posible mediante la ampliación de la reacción polimerasa y la secuenciación de los exones codificantes, o utilizando tecnologías de secuenciación de próxima generación. En comparación con las bases de datos de mutaciones, la asignación de patogenicidad a las variantes observadas suele ser sencilla. La detección de dos variantes PROC patogénicas ayuda al diagnóstico (es decir, tanto la madre como el padre son monos alélicos). Las pruebas genéticas son un valioso complemento de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico y la confirmación del subtipo. El mayor valor de las pruebas genéticas es que permiten el diagnóstico prenatal en fases avanzadas del embarazo y la selección antes de la implantación (54).

Los niveles de proteína C por debajo del 55% de la norma en individuos tienen una alta probabilidad de ser genéticamente anormales, pero los niveles entre el 55% y el 65% son consistentes con un estado de deficiencia o el extremo inferior de la distribución normal. Existen variadas metodologías de investigación que se han desarrollado para medir los niveles de proteína en muestras de plasma o la actividad de la proteína C. El método preferido es un análisis funcional, que puede identificar niveles reducidos de proteína, así como un fallo en la función de la proteína C en niveles normales de proteína (defectos de tipo I y tipo II) (55).

Las medidas para mejorar la disponibilidad y precisión de las pruebas de laboratorio incluyen:

- Idealmente, las pruebas deben realizarse después de que el paciente se recupere de un evento agudo, como una enfermedad inflamatoria grave. Si se obtuvieron resultados durante uno de estos eventos, se debe tener cuidado de repetir la prueba (48).
- Posible interferencia de anticoagulantes, especialmente Warfarina.
- Se debe consultar a los bebés y niños pequeños para conocer los valores normales específicos de laboratorio y apropiados para su edad, ya que los niveles de proteína C son más bajos al nacer y tardan en alcanzar los niveles de los adultos (48).

Como con todas las pruebas de coagulación, la prueba debe realizarse con plasma (no con suero). Los ensayos funcionales que se pueden usar para la proteína C incluyen ensayos basados en aPTT, ensayos basados en Factor Xa o ensayos enzimáticos que usan sustratos cromogénicos (48).

Los procedimientos para la determinación del antígeno de la proteína C incluyen varios tipos de inmunoensayos. El uso de dichos ensayos sería útil para caracterizar los niveles de proteínas y la función en los pacientes; sin embargo, como se señaló anteriormente, esto no es necesario para el manejo clínico (48).

Los pacientes con TEV puede tratarse con anticoagulantes orales directos o anticoagulantes/Warfarina, al igual que en los pacientes sin deficiencia de proteína C. Sin embargo, la Warfarina reduce con frecuencia los niveles de proteína C. En los pacientes con deficiencia de proteína C, la Warfarina reducirá los niveles de proteína C mucho más rápidamente, lo que podría dar lugar a un estado protrombótico que podría provocar la necrosis de la piel causada por el fármaco. Por lo tanto, el primer tratamiento con HBPM/HNF/fondaparinux debe interrumpirse y sustituirse por Warfarina durante al menos 5 días y hasta que se alcance el cociente internacional normalizado (INR) (31).

2.1.6 Deficiencia de antitrombina.

La antitrombina (AT) es una glicoproteína monocaténaria, compuesta por una secuencia de 432 aminoácidos, que se forma y secreta en el complejo entorno del hígado. Pertenece a una destacada superfamilia de inhibidores de la anti-serina proteasa, poseyendo la notable capacidad de reconocer y unirse con gran especificidad a los residuos de serina localizados en los centros activos de la trombina y diversas moléculas clave de la cascada de coagulación, tales como IXa, Xa, XIa y XIIa. Esta interacción altamente precisa genera un

efecto anticoagulante de gran envergadura, logrando inactivar de manera consecuente y precisa estos centros activos cruciales para la formación del coágulo sanguíneo (23).

Además, la AT ejerce un sofisticado control al inhibir la acción del factor activado VIIa (FVIIa), catalizando hábilmente la disociación del complejo FVIIa/factor tisular (FVIIa/TF), evitando así su recombinación y, por consiguiente, bloqueando de manera eficaz el desencadenamiento del proceso de coagulación. A nivel fisiológico, la actividad anticoagulante de la AT se mantiene en un estado moderado, sin embargo, cuando se asocia con la heparina, una molécula de alta afinidad, esta función se potencia de manera sorprendente, pudiendo alcanzar rápidamente una amplificación excepcional de hasta 1000 veces su eficacia normal (23), (56).

Debido a la singularidad de su mecanismo anticoagulante y la amplitud de su actividad regulatoria, la presencia de una deficiencia leve en la AT puede significativamente aumentar el riesgo de trombosis. Por otro lado, una deficiencia severa, aún más preocupante, puede incrementar drásticamente dicho riesgo de 5 a 50 veces, lo cual subraya la importancia crucial de esta compleja glicoproteína en el delicado equilibrio de la coagulación sanguínea y la preservación de la homeostasis vascular (57).

El presente trastorno genético es predominantemente originado por mutaciones en el gen SERPINC1, el cual es responsable de codificar la antitrombina (AT). Dicho gen se localiza en el cromosoma 1, en la región q23.1-25. SERPINC1 es altamente susceptible a sufrir alteraciones, incluso pequeños cambios en la secuencia de nucleótidos pueden desencadenar modificaciones severas tanto a nivel estructural como funcional, promoviendo así la formación de trombos. En cuanto a la determinación de una deficiencia como tal, no existe un consenso establecido de acuerdo a su nivel, No obstante, se ha determinado que niveles de al menos el 70% son necesarios para ejercer una inhibición eficaz de la cascada de coagulación, definiendo un nivel inferior como deficiencia (23),(56),(58).

La importancia de su diagnóstico recae en que su deficiencia predispone a afecciones por su acción inhibida en la fisiopatología, además se ha comprobado que la HBPM y la HNF están claramente correlacionadas con la actividad antitrombina y que incluso la actividad de antitrombina levemente reducida puede resultar en una reducción recuperación anti-Xa, por lo que de ser usado este tratamiento pero no identificada una trombofilia existente se tendrá un mayor riesgo de trombosis venosa recurrente, por lo tanto, puede ser subtratada usando dosis estándar (59).

Se han descubierto numerosas mutaciones y otros cambios genéticos, como deleciones, en el gen que codifica la AT.

- La insuficiencia de tipo I (nivel reducido de AT) suele estar causada por una pequeña deleción o inserción, una deleción mayor o la sustitución de una sola base (mutación). Existiendo una marcada disminución en los niveles de AT en el plasma, debido a alteraciones en el ARNm que desestabilizan la síntesis proteica, ocasionando la formación de proteínas mal plegadas y su retención intracelular, o dando lugar a una degradación anormal del producto final.
- Defectos de tipo II: Los defectos hereditarios de AT de tipo II (AT funcionalmente defectuoso) son provocados por una serie de mutaciones que afectan a varias facetas de la función de la proteasa. Mientras que la actividad plasmática funcional de la AT suele ser normal, la actividad inmunoléptica a veces se ve notablemente reducida, sus manifestaciones clínicas son leves y su incidencia es relativamente alta a diferencia del primer tipo (60).

Existen tres subgrupos distintos de deficiencia tipo II que pueden ser diferenciados: el primer subgrupo es denominado Sitio Reactivo (SR) y ocurre cuando la unión del sustrato al sitio reactivo se ve afectada; el segundo subgrupo es conocido como sitio de unión a heparina (HBS), el cual se presenta cuando el dominio de unión a heparina está alterado; por último, se encuentra el subgrupo denominado Efecto Pleiotrópico (PE), el cual afecta a la proteína de manera dual. Cabe destacar que únicamente se han descrito homocigotos para la deficiencia de tipo II. Además, se ha observado que la edad constituye un factor de riesgo adicional para los pacientes con deficiencia de antitrombina, dado que hasta un 60 % de estos pacientes experimentan un evento trombótico antes de alcanzar los 65 años de edad (61).

1. Epidemiología

- La deficiencia hereditaria de antitrombina es un trastorno relativamente raro 1 en 2000-3000 individuos, mientras que la prevalencia de deficiencia de AT en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) es mucho mayor, entre 1:20 y 1 :200 (62).
- En el Hospital Universitario Karolinska, en el estudio del manejo del parto de recién nacidos con riesgo de deficiencia de AT, 50% fueron diagnosticados con deficiencia de AT; dos sufrieron de trombosis sinusal, que se presentó a los 10 días de edad (63).

- Además, en un estudio relacionado con trastornos congénitos de la glicosilación y defectos homeostáticos se reportó la presencia de deficiencias de antitrombina (AT) en un 71 % de los participantes con estos trastornos (64).
- En un análisis de un total de 227 pacientes en un estudio de pacientes en UCI, 152 pacientes (67,0%) tenían niveles bajos de AT III y 57 (25,1%) tenían un TEV documentado (65).

2. Diagnóstico

El elevado riesgo de trombosis vinculado a la deficiencia de antitrombina, así como los notables beneficios del tratamiento dirigido a esta carencia en el manejo de los portadores, que abarcan el empleo no solo de anticoagulantes tradicionales sino también de concentrados de antitrombina, proporcionan un sólido fundamento para establecer un diagnóstico preciso de la deficiencia de antitrombina en pacientes con trombofilia.

En la mayoría de los pacientes con tromboembolismo venoso (TEV), se realizan pruebas de AT. Podemos evaluar a las siguientes personas: con sospecha de trombofilia hereditaria (antecedentes familiares o presentación distintiva), niños sin categoría de catastrofismo de la vena central, sospecha de resistencia a la heparina. Además, se ha observado una elevada frecuencia de eventos trombóticos de gravedad considerable en niños que presentan una deficiencia de antitrombina, especialmente en situaciones consideradas de alto riesgo. Este hallazgo respalda la reciente recomendación de llevar a cabo un cribado de trombofilia en niños que tengan antecedentes familiares positivos de tromboembolismo venoso (TEV) y/o trombofilia severa (43).

La mejor prueba inicial para la deficiencia de AT es un estudio funcional de la actividad de AT en plasma, a menudo conocido como estudio AT-heparina. El estudio evalúa la capacidad de la heparina para prevenir un factor de coagulación (trombina [factor IIa] o factor Xa), que requiere actividad AT, es decir las pruebas Anti-FXa y Anti-FIIa, son especialmente diseñados para medir la capacidad precisa de la antitrombina para neutralizar los factores Xa y IIa (trombina), respectivamente. El estudio cromogénico está aconsejado por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (66).

Para evaluar la antitrombina plasmática, se utiliza la técnica de Western blot, empleando distintas condiciones electroforéticas como las desnaturalizantes y las nativas, esta última con y sin urea, con el fin de identificar la conformación latente de la proteína, a breves rasgos analiza en detalle la estructura molecular de la antitrombina en el plasma. Asimismo, se

procedió a la identificación y semicuantificación de formas de antitrombina con baja afinidad a la heparina mediante el uso de inmunolectroforesis reticulada (55).

Es necesario recalcar que en personas con un evento tromboembólico para quienes está indicada la prueba, los niveles de AT no deben medirse en el momento del evento agudo, porque la trombosis puede causar una reducción transitoria en los niveles de AT que podría malinterpretarse como una deficiencia hereditaria subyacente. A posterior, se seguirá con extracción del ADN de sangre venosa (50).

2.1.7 Déficit de Proteína S

La proteína S, codificada por el gen PROS1 y dependiente de la vitamina K, desempeña un papel crucial como cofactor anticoagulante natural para la proteína C activada (APC). Además, la proteína S participa en regulación proteolítica negativa de los factores Va y VIIIa. Estos factores son cofactores cruciales en los dos sistemas principales de amplificación. Además, el factor V puede colaborar con la PS para controlar negativamente (inactivar) el factor VIIIa a través de la APC (67).

En el plasma humano, la proteína S se encuentra en dos formas principales: como proteína S libre y unida a la proteína de unión al complemento C4b. Esta última interacción inactiva las propiedades anticoagulantes de la proteína S. Es importante destacar que el equilibrio entre la proteína S libre y la unida influye en la propensión a la trombosis. La proteína S se encuentra en el plasma humano en forma de proteína S libre y también se une a la proteína de unión al complemento C4b. Esta unión resulta en la inactivación de las propiedades anticoagulantes de la proteína S. El equilibrio entre la proteína S libre y la unida influye en la propensión a la trombosis (67).

Es bien conocido que el embarazo reduce la actividad de la proteína S, con disminuciones en los niveles tanto de la proteína S funcional como inmunológica durante este periodo. Dado que algunos pacientes pueden presentar concentraciones adecuadas de proteína S, pero con una actividad funcional disminuida, las mediciones de la actividad funcional son más útiles que las mediciones de la concentración de antígeno para identificar a aquellos individuos con trombofilia causada por deficiencia de proteína S (67).

Es esencial destacar que, antes de iniciar el tratamiento anticoagulante al diagnosticar una deficiencia de proteína S, se deben obtener muestras para evaluar la actividad de la proteína S. Esto es particularmente importante en pacientes que reciben anticoagulantes orales, como

la Warfarina, ya que estos medicamentos pueden reducir la actividad funcional tanto de la proteína S como de la proteína C (67).

En el plasma adulto humano normal, el 60% de la PS (350 nmol/L) se encuentra en C4BP, mientras que el 40% restante (140 nmol/L) circula como PS libre. La región sensible a la trombina de la PS puede ser escindida proteolíticamente, reduciendo significativamente su potencial anticoagulante. Las isoformas de C4BP explican y regulan la función anticoagulante de PS (68).

- Tipo I: Se trata de un defecto cuantitativo originado por anomalías genéticas que resultan en la producción reducida de proteínas estructuralmente normales. En este tipo, se observa una disminución en los niveles de antígeno de proteína S total y libre (69).
- Tipo II: Este tipo representa un defecto cualitativo de naturaleza funcional. Sin embargo, se ha constatado que algunos individuos con resistencia heredada o adquirida a la proteína C activada (APC) han sido diagnosticados incorrectamente con deficiencia de proteína S tipo II (69).
- Tipo III: En este caso, se evidencia una reducción en el antígeno de proteína S libre, mientras que el nivel del antígeno de proteína S total se mantiene dentro de los parámetros normales (69).

La identificación molecular de las deficiencias en proteína S (PS) resulta más compleja en comparación con la proteína C (PC), posiblemente atribuible a la estructura genética particular de la PS. Los pacientes con deficiencia de tipo I han exhibido dos deleciones significativas, mientras que en otros pacientes se han observado mutaciones puntuales, así como pequeñas inserciones o deleciones.

1. Epidemiología

El déficit de proteína S es de las trombofilias hereditarias menos prevalentes, como se observa en los resultados del estudio de Zamora et al (70) a continuación:

- 0,03 – 1,3 % en la población general.
- 0,03 – 0,13 % entre la población blanca.
- 1,1 – 5 % en pacientes con TEV.

- La deficiencia de PS heterocigótica puede ser un factor de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), con PS plasmático generalmente entre el 35% y el 60% y presente en el 1% y el 13% de los pacientes con TEV.
- En comparación con los pacientes sin trombofilia hereditaria, se encontró que la deficiencia de PS produce un mayor riesgo relativo de primer TEV de 30,6 (intervalo de confianza del 95%: 26,9 a 55,3).

Para analizar la asociación entre la carencia en un paciente y el riesgo de padecer enfermedad trombótica, resulta crucial considerar los antecedentes familiares. La púrpura fulminante neonatal grave o la trombosis venosa masiva representan complicaciones severas en el caso de individuos homocigotos. Además, la deficiencia heterocigótica de proteína S aumenta el riesgo de trombosis, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa cerebral, especialmente en homocigotos durante los primeros años de vida (69).

Los síndromes de hipercoagulabilidad hereditarios afectan principalmente las venas y raramente conducen a trombosis arterial. Respecto a los efectos de la deficiencia de proteína S en el accidente cerebrovascular arterial, existe información contradictoria y no concluyente. En el contexto de una familia con antecedentes de trombosis, es importante señalar que el síndrome posflebítico puede surgir como una complicación persistente de la trombosis, generando dolor, hinchazón y posiblemente ulceración e induración de la piel en la pierna en el paciente (69).

2. Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio para evaluar la función anticoagulante dependiente de APC de la PS se realizan en tres etapas: preanalítica (que incluye la variabilidad del paciente), analítica y postanalítica. Cada fase implica el control de variables para asegurar la validez de los resultados y facilitar su interpretación, con el objetivo de proporcionar la mejor atención posible al paciente (68).

El fenotipado plasmático clínicamente disponible para una presunta deficiencia de PS se basa en la determinación de los antígenos de PS total y libre, así como en los resultados de la prueba de actividad del cofactor APC. Esto se realiza a pesar de investigaciones recientes que exploran otras funciones anticoagulantes de la PS. Los ensayos de actividad de PS basados en coágulos, disponibles comercialmente, se fundamentan en la función de la PS

como cofactor para la APC y emplean el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), el factor Xa o Russell para medir la actividad anticoagulante (68).

En estas iteraciones del ensayo, la muestra de plasma se diluye en plasma deficiente en PS, y se añade la APC como reactivo del ensayo. Alternativamente, se utiliza veneno de serpiente (*Agkistrodon contortrix contortrix*) durante el ensayo. La capacidad de estos ensayos de actividad de PS para detectar defectos cualitativos (tipo II) y cuantitativos (tipo I y tipo III) es su ventaja distintiva. Estos ensayos de actividad pueden contribuir a la detección de posibles defectos en la función anticoagulante de la PS. La prueba de actividad de la proteína S exhibe una sensibilidad elevada con más del 90%, sin embargo, presenta solo una especificidad moderada, oscilando entre el 40% y el 70% (68).

Se emplea un anticuerpo monoclonal contra la forma libre (anticoagulante) de PS para identificar el antígeno PS libre mediante inmunología. Los ensayos inmunológicos basados en látex se utilizan con más frecuencia que los ensayos ELISA. En el laboratorio de coagulación clínica, el antígeno PS libre es el ensayo principal para evaluar el fenotipo plasmático. Los ensayos de antígeno de PS total emplean anticuerpos policlonales y/o monoclonales para medir las concentraciones de fracciones de PS unidas y libres. La concentración total de PS puede ayudar a distinguir algunos tipos de deficiencia de PS. Sin embargo, muchos laboratorios no realizan este ensayo debido a su costo elevado y a la escasa información clínica que proporciona (68).

La deficiencia genética de PS es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones, tanto raras como comunes, en el gen *PROS1*. La presencia de un pseudogen (*PROSP*) en el mismo cromosoma complica el análisis genético de *PROS1*. Se ha demostrado que las mutaciones sin sentido representan aproximadamente el 40% de todas las mutaciones de PS y se encuentran en toda la secuencia codificante. Además, se han reportado mutaciones con significado no claro (68).

Método de Revisión Sistemática

2.1.8 Declaración PRISMA 2020

Historia

La historia de PRISMA se remonta a las primeras etapas de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en la investigación científica. En la década de 1990, los expertos y profesionales de la salud reconocieron la necesidad de establecer estándares claros para mejorar la calidad

y la transparencia en la presentación de estos estudios. Como respuesta a esta necesidad, surgieron las primeras pautas conocidas como QUOROM (Quality of Reporting of Meta-Analyses) en 1999, proporcionando una estructura inicial para la presentación de revisiones sistemáticas y metaanálisis (71).

En 2005, estas pautas fueron revisadas y mejoradas, dando origen a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). PRISMA proporcionó una guía más detallada y específica para los autores que realizaban revisiones sistemáticas, estableciendo un estándar más alto para la calidad y transparencia en la literatura científica. A medida que avanzaban las investigaciones y se identificaban áreas de mejora, PRISMA continuó evolucionando (71).

La necesidad de mantenerse al día con los avances metodológicos y tecnológicos llevó al desarrollo de PRISMA 2020, la versión más reciente y completa de las pautas. Esta versión incluye secciones adicionales y recomendaciones para abordar temas emergentes, como el registro de protocolos de revisión y la presentación de revisiones rápidas. Estos cambios reflejan la continua adaptación de PRISMA para satisfacer las demandas cambiantes de la comunidad científica (72).

A lo largo de su evolución, PRISMA ha jugado un papel crucial en la promoción de la integridad y la calidad en la investigación científica. Su adopción generalizada ha mejorado significativamente la coherencia y la claridad en la presentación de resultados, beneficiando a investigadores, profesionales de la salud y lectores interesados en evaluar y aplicar evidencias científicas de manera informada. La historia de PRISMA es un testimonio del compromiso continuo de la comunidad científica con la mejora de las prácticas de revisión sistemática y la transparencia en la presentación de resultados, contribuyendo así al avance del conocimiento en todo el mundo (72).

Concepto

PRISMA 2020, también conocida como Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020, es una guía esencial para llevar a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis en la investigación científica. Su significado radica en establecer estándares claros y precisos para la presentación transparente y completa de los resultados de investigaciones científicas, lo que mejora la calidad y confiabilidad de los estudios revisados (73).

Su utilidad es innegable, ya que proporciona un marco estructurado que ayuda a los investigadores a realizar revisiones sistemáticas de manera rigurosa y transparente. Al seguir las pautas de PRISMA 2020, los revisores pueden minimizar el sesgo y asegurar que todos los aspectos relevantes de su revisión se documenten adecuadamente (73).

Entre las características clave de PRISMA 2020 se incluyen directrices claras sobre la estructura del informe de la revisión, incluyendo elementos como el título, el resumen, los métodos, los resultados y las conclusiones. También ofrece pautas específicas para la presentación de datos, el análisis estadístico y la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos (71).

Las ventajas de seguir PRISMA 2020 son numerosas. En primer lugar, mejora la coherencia y la claridad en la presentación de los resultados, facilitando la comprensión y la interpretación para los lectores. Además, al estandarizar el proceso de revisión, facilita la comparación entre estudios y contribuye al avance del conocimiento en diversas disciplinas (71).

Sin embargo, también hay desventajas asociadas con PRISMA 2020. Algunos críticos argumentan que puede resultar restrictivo para ciertos tipos de estudios, limitando la flexibilidad en la presentación de resultados. Además, seguir todas las pautas puede requerir una inversión significativa de tiempo y recursos, lo que puede ser un desafío para los investigadores con limitaciones de tiempo o presupuesto (72), (73).

En resumen, PRISMA 2020 es una herramienta invaluable en el ámbito de la investigación científica, ya que establece estándares claros para la presentación transparente y completa de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Aunque tiene sus ventajas y desventajas, su adopción contribuye significativamente a la calidad y confiabilidad de la literatura científica.

Clasificación de Sackett

David L. Sackett fue el artífice de una definición ampliamente aceptada y frecuentemente referenciada de la medicina basada en evidencia (MBE). Sackett y sus colaboradores concibieron la MBE como la "aplicación consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia actual para la toma de decisiones en la atención de pacientes individuales". En la práctica, la ejecución compasiva de la MBE implica la integración de la evidencia derivada de la investigación médica, la sabiduría adquirida a través de la experiencia clínica y el respeto hacia los valores y preferencias del paciente, todo ello teniendo en cuenta las circunstancias específicas del caso (74).

El esquema de sistematización propuesto por el epidemiólogo David L. Sackett establece una clasificación jerárquica de evidencia que se extiende desde el nivel 1 hasta el nivel 5, donde el nivel 1 representa la evidencia de mayor calidad y el nivel 5 la de menor calidad. Esta propuesta, de amplia adopción, contempla diversas situaciones clínicas, abordando aspectos tales como análisis económicos, diagnóstico y pronóstico (75), (76). (Ver Anexo D)

La metodología incorpora la selección del diseño de estudio más adecuado para cada contexto clínico específico. Asigna el nivel más alto de evidencia a las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria en el ámbito terapéutico, a los estudios de cohortes en el ámbito del pronóstico, y a los estudios de pruebas diagnósticas con estándar de referencia en el ámbito del diagnóstico, entre otros (77).

A pesar de su extensa aceptación, esta propuesta presenta limitaciones comunes a otras metodologías, como la posibilidad de subestimar recomendaciones basadas en evidencia de nivel inferior, como estudios de nivel 4, incluso cuando estos aportan novedades significativas. No obstante, los autores subrayan la importancia de evaluar la "mejor evidencia disponible actual", reconociendo la variabilidad diaria y la posibilidad de que la mejor evidencia evolucione con el tiempo. Esto implica que, en determinadas circunstancias, la mejor evidencia actual puede consistir en una serie de casos, pero meses después podría ser superada por un estudio de cohorte prospectivo (74), (77).

Herramientas ROBINS

El procedimiento ROBIS se ejecuta en tres etapas: primero en la evaluación de la relevancia (opcional), segundo con identificación de inquietudes relacionadas con el proceso de revisión y tercero con la evaluación del riesgo de sesgo en la revisión. Se incorporan preguntas de señalización con el propósito de facilitar la evaluación de inquietudes específicas sobre posibles sesgos en la revisión. Las puntuaciones asignadas a estas preguntas de señalización permiten a los evaluadores realizar un juicio sobre el riesgo general de sesgo (78). (Ver anexo E)

Además de evaluar la posibilidad de sesgo en una revisión, ROBIS también evalúa su aplicabilidad al tema de investigación actual cuando procede. Específicamente aborda dos cuestiones 1) en qué medida la metodología de la revisión redujo la posibilidad de sesgo en las estimaciones resumidas y en las conclusiones de la revisión; y 2) en qué medida la pregunta de investigación de la revisión se alinea con la pregunta de investigación del usuario (es decir, el autor de un resumen o el desarrollador de directrices). Cuando los errores sistémicos o las deficiencias en la planificación, la ejecución o el análisis de una revisión

sesgan los resultados, se habla de sesgo. Si la pregunta de la revisión no se alinea con la pregunta de la visión general o de las directrices, la evidencia de la revisión puede no ser tan relevante (79).

Al concebir ROBIS, se consideraron tres grupos de usuarios distintos: los autores de resúmenes de revisiones sistemáticas, los desarrolladores de directrices y los revisores que buscan minimizar el riesgo de sesgo durante la planificación del protocolo de revisión o analizar el riesgo una vez que la revisión ha concluido. Aunque no fue diseñado específicamente para otros destinatarios, también podría resultar útil para cualquier persona que tenga la intención de evaluar el riesgo de sesgo en una revisión sistemática. Entre los posibles usuarios adicionales de ROBIS se encuentran las organizaciones involucradas en la toma de decisiones (como NICE e IQWiG), los profesionales médicos interesados en la medicina basada en la evidencia, los editores de revistas y los revisores de presentaciones. (80).

Herramienta Robins E e I

Robins I

Aunque los resultados de la investigación no aleatoria sobre la eficacia de las terapias pueden estar sesgados, son esenciales para muchas áreas de la evaluación sanitaria. Por ello, es crucial reconocer y evaluar sus ventajas e inconvenientes. Con el propósito de analizar el riesgo de sesgo en las estimaciones de la eficacia comparativa (tanto en términos de daño como de beneficio) de las intervenciones provenientes de estudios que no emplearon la aleatorización para asignar unidades (ya sea individuos o grupos de individuos) a los grupos de comparación, hemos creado una nueva herramienta llamada ROBINS-I, que se traduce como "Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados de intervenciones". Esta herramienta puede resultar muy útil para quienes realizan revisiones sistemáticas que incorporan investigaciones no aleatorias (81). (Ver Anexo G)

La evaluación de cada NRSI incluido en la revisión implica seguir los seis pasos siguientes. Los pasos 3 a 6 deben repetirse para cada resultado clave de interés:

- 1 Especificar la pregunta de investigación mediante la consideración de un ensayo objetivo.
- 2 Especificar el resultado y el resultado que se está evaluando.
- 3 Para obtener el resultado especificado, examine cómo se abordaron los factores de confusión y las co-intervenciones.

- 4 Responda preguntas de señalización para los siete dominios de sesgo
- 5 Realice evaluaciones de riesgo de sesgo para cada uno de los siete dominios de sesgo, basándose en las respuestas a las preguntas indicadoras. Formule un juicio general sobre el riesgo de sesgo para el resultado y el resultado que se evalúa

Recomendamos no incluir estudios evaluados como de “riesgo crítico” de sesgo en cualquier metaanálisis, y recomendamos precaución con los estudios evaluados como de “riesgo grave” de sesgo. Se podrían considerar los análisis de subgrupos (en los que los efectos de la intervención se estiman por separado según el riesgo de sesgo), los análisis de metarregresión y los análisis de sensibilidad (excluyendo los estudios con mayor riesgo de sesgo), ya sea dentro de dominios de sesgo específicos o en general (81).

Robins E

Dado que la evaluación mediante ensayos controlados aleatorizados (ECA) suele ser poco práctica, los estudios epidemiológicos observacionales desempeñan un papel crucial en la determinación de los efectos de las exposiciones (incluidas las ambientales, ocupacionales y conductuales) sobre la salud humana. Incluso en los casos en que se han llevado a cabo ensayos controlados aleatorizados, los datos que ofrecen pueden contener defectos. Por lo tanto, los estudios observacionales que emplean técnicas adecuadas para reducir la posibilidad de sesgo en sus resultados y las revisiones sistemáticas de dichas investigaciones proporcionarán los mejores datos para informar a los responsables políticos y al público en general (82), (83). (Ver Anexo G).

El estudio ROBINS-E (Risk of Bias In Non-Randomized Exposure research) ofrece un método organizado para evaluar el riesgo de sesgo en la investigación epidemiológica observacional. El objetivo principal de ROBINS-E es que se utilice junto con las revisiones sistemáticas. Necesita apoyar un análisis exhaustivo de la calidad de los datos sobre la existencia y/o el tipo de un posible impacto de una exposición sobre un resultado. La especificación del impacto causal estimado por el resultado considerado para cada investigación es un componente crucial de la técnica ROBINS-E (84).

- Dominio 1: Riesgo de sesgo debido a confusión.
- Dominio 2: Riesgo de sesgo derivado de la medición de la exposición.
- Dominio 3: riesgo de sesgo en la selección de los participantes en el estudio (o en el análisis).

- Dominio 4: riesgo de sesgo debido a las intervenciones posteriores a la exposición.
- Dominio 5: riesgo de sesgo debido a la falta de datos.
- Dominio 6: riesgo de sesgo derivado de la medición del resultado.
- Dominio 7: Riesgo de sesgo en la selección del resultado comunicado.

Numerosos aspectos de la herramienta ROBINS-E, que está guiando el desarrollo de ROBINS-I, se comparten con la herramienta RoB 2 para ensayos aleatorizados y la herramienta ROBINS-I para investigaciones no aleatorizadas de tratamientos. Cada uno de los siete dominios de sesgo de ROBINS-E se examina mediante una serie de preguntas de señalización diseñadas para obtener detalles cruciales sobre el estudio y el análisis objeto de revisión. Una vez completadas las preguntas de señalización pertinentes, se toman tres decisiones (79).

1. El riesgo de sesgo en el resultado que surge de este dominio.
2. La dirección de sesgo predicha, equilibrando los diversos problemas abordados dentro del dominio.
3. Si el riesgo de sesgo es suficientemente alto para amenazar con conclusiones acerca de si la exposición tiene un efecto importante en el resultado.

Capítulo III

3.1 Objetivo General

- Sintetizar la evidencia científica disponible sobre el abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas.

3.2 Objetivos Específicos

- Aplicar el método PRISMA para la Revisión Sistemáticas de la Literatura en el diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta mediante revisiones de los datos seleccionadas.
- Realizar la búsqueda metódica de información científica sobre el diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en población adulta.
- Analizar la información recopilada en bases de datos internacionales (PubMed, Science Direct, EBSCO, Cochrane, Scopus).
- Contrastar la información encontrada sobre el abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta.
- Realizar un informe final de los resultados de la Revisión Sistemática.

Capítulo IV

4.1 Diseño del estudio

Se trata de una Revisión Sistemática de la Literatura que enfoca en el “Abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta”, con información recolectada de los últimos 5 años en bases digitales.

4.2 Contexto del estudio

Se trata de una Revisión Sistemática de la Literatura llevada a cabo mediante bases digitales internacionales, con el análisis de información científica recopilada de artículos publicados a nivel local, nacional e internacional.

4.3 Población de estudio

La población de estudio de la presente Revisión sistemática se considera los 22 artículos cribados que cumplen con los criterios de elegibilidad para ser motivo de análisis.

4.4 Criterios de elegibilidad

Se considerarán criterios de elegibilidad los siguientes:

A. Criterios de Inclusión

- Artículos publicados dentro de las bases digitales: Scopus, PubMed, Science Direct, EBSCO, y Cochrane Library.
- Artículos cuya fecha de publicación sea de los últimos 5 años, desde octubre del 2018 hasta octubre del 2023.
- Tipo de estudios: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes, estudios transversales y estudios de casos y controles.
- Artículos que tengan como idioma base, inglés o español.
- Artículos que incluyan las palabras claves determinadas según MeSH.
- Artículos publicados en revistas que se encuentren dentro de los cuartiles Q1 y Q2.
- Artículos en el que se especifique información resultante de una población adulta: adultos de 20 a 64 años, según clasificación etaria del MAIS Ecuador (21).

- Artículos realizados en humanos.
- Artículos preprint.
- Artículos en literatura gris.
- Artículos con resúmenes.
- Artículos de texto completo

B. Criterios de exclusión

- Artículos que sean opiniones de expertos, editoriales y reseñas.
- Estudios que involucren a pacientes con diagnóstico de COVID-19 y sus variantes.
- Estudios que incluyan pacientes con diagnóstico de patologías oncológicas.
- Publicaciones relacionadas a población pediátrica/adolescente (<20 años) y población adulta mayor (>64 años).
- Artículos que no se encuentren en una revista indexada.

4.5 Variables

No aplica para la Revisión Sistemática de la literatura.

4.6 Métodos, técnicas, e instrumentos para la recolección de datos

Se aplicaron las pautas de la directriz PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) de 2020, la cual se constituye como un marco de 27 elementos destinados a la identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios con el propósito de llevar a cabo Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis. El método empleado consistió en un análisis estructurado, empleando como instrumento una matriz de extracción de información desarrollada de manera Ad Hoc (Anexo A), elaborada utilizando el software Microsoft Excel.

4.7 Procedimientos

4.7.1 Pasos previos para la recolección de la información

A. Autorizaciones

Después de presentar el tema de la Revisión Sistemática al Comité de Bioética (CEISH), se determinó que no existe la necesidad de una autorización para

realización del trabajo de investigación. La comisión UIC 2 determinó que este estudio específico no precisa de su aprobación. No obstante, se establece que la presente Revisión Sistemática garantizará la integridad y el tratamiento adecuado de los datos mediante una matriz de acceso restringido exclusivamente para los autores Oscar Enderica y Paola Tacuri, así como el uso de la integridad de los datos y la información los datos sin modificación. Cabe mencionar, que la presente Revisión Sistemática de la Literatura cuenta con la aprobación del Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

B. Capacitación

Se llevó a cabo la capacitación el día 5 de octubre del 2023, por el facilitador Ing. Daniel Ramiro Carrión Román, en diversas temáticas dentro de la realización de Revisiones de Literatura abordando: búsqueda en las bases digitales, elaboración de la ecuación de búsqueda, aplicación de filtros, evaluación del nivel de impacto mediante Scimago Journal Rank, índice H e índice PRICE, MEDRIX. Igualmente, se contó con el valioso apoyo y aporte del Dr. Julio Jaramillo Oyervide como tutor en metodología que guió todo el proceso de estructuración de la investigación. El experto de referencia en el área investigativa de Hematología, el Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza.

C. Supervisión y proceso

El Dr. Julio Alfredo Jaramillo Oyervide fue el responsable de la supervisión del proceso de revisión de cada punto aquí presentado.

4.7.2 Fases de la Revisión Sistemática de la Literatura

A. Definición de la pregunta

La definición de la pregunta de revisión se realizó bajo el formato PICO o el marco pertinente, de forma precisa y estructurada, especificando los siguientes cuatro aspectos en los que se centra la investigación:

En personas adultas de entre 20 a 64 años con síntomas sugestivos de enfermedad trombotica, ¿cuál es el método diagnóstico a efectuar para la detección de trombofilias hereditarias clásicas que permita una identificación temprana y su manejo óptimo?

- P (población estudiada): personas adultas de 19 a 64 años con síntomas sugestivos de enfermedad trombótica.
- I (intervención realizada): abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas.
- C (comparar la intervención): deben realizarse o no pruebas específicas para el abordaje diagnóstico.
- O (desenlace): identificación temprana.

B. Búsqueda de estudios científicos

En la presente investigación la búsqueda se realizó en 5 bases de datos como: Scopus, Pubmed, Cochrane Library EBSCO y Science Direct en el periodo de artículos publicados en el periodo de octubre 2018 – octubre 2023.

C. Selección de los estudios

Gracias a la minuciosidad en el seguimiento de lo previamente expuesto, se logró disminuir el riesgo de sesgo en el procedimiento de selección y comparación. La elección se llevó a cabo en dos fases, evaluando si cada artículo cumplía con los criterios de inclusión y exclusión, determinando así su inclusión en la revisión. La primera etapa consistió en el cribado a través del título/resumen, y luego una segunda etapa de lectura completa del texto.

Cabe destacar que dentro de la selección se incluyeron un total de 12 artículos científicos que cumplían con todos los criterios de elegibilidad, sin embargo, gracias a la ayuda de Clinicalkey, fuente financiada por la Universidad fue posible sumar 10 artículos más resultando en un total de 22 artículos, comprendiendo información muy importante para la investigación.

D. Extracción de datos

La extracción de los datos resultó de la lectura completa de los artículos que definió la información pertinente para cumplir con los requerimientos que traten sobre el abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias, que dependió del objetivo y pregunta de investigación, proceso que fue realizada por los autores de manera independiente y solución desacuerdos con una lectura grupal, así como la participación del experto en el tema.

E. Evaluación de la información

Se llevó a cabo una evaluación crítica de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en cada uno de los artículos seleccionados, analizando el riesgo en términos de diseño, ejecución y análisis de cada estudio. Todos los artículos elegidos para formar parte de la revisión sistemática fueron sometidos a una evaluación exhaustiva por parte de dos revisores críticos.

Siendo que se define que evaluación de la calidad metodológica es la evaluación de la inclusión de garantías metodológicas dentro de un estudio está se realizó mediante la clasificación de Sackett, que resultó en 13 artículos con Nivel 3 con un grado de relevancia B, 5 artículos con Nivel de evidencia 1a con grado de relevancia A, 3 artículos con Nivel de evidencia 5 y grado de relevancia D y 2 con Nivel de evidencia 2 y grado de relevancia B. Y entendiendo que la evaluación del riesgo de sesgo se refiere a la implicación de la inclusión de dichas garantías para los resultados del estudio definido en el caso de nuestro estudio por las Herramientas ROBIS, ROBINS I y E. (Ver Anexo E,F,G), se obtuvo que los 22 artículos tienen un nivel de riesgo bajo de sesgos.

F. Síntesis de los hallazgos

La información resultante del análisis de los artículos seleccionados fue condensada y presentada en forma de tablas de frecuencia, posteriormente expuestas, que nos permiten mostrar de manera sintetizada la información resultante y se utilizó el enfoque cualitativo basado en estadística descriptiva. Se empleó un abordaje cualitativo mediante una síntesis narrativa. Esta metodología facilitó la organización coherente de los datos e información recopilada, con el propósito de abordar de manera efectiva la pregunta y los objetivos de la Revisión Sistemática.

G. Redacción

La redacción de la Revisión Sistemática se estructura en los fundamentos de los hallazgos tras la aplicación del método PRISMA.

4.8 Plan de análisis

4.8.1 Organización de la información seleccionada

Con propósitos prácticos, se empleó el gestor bibliográfico Zotero para la organización y gestión eficiente de la información recopilada, evitando redundancias y facilitando la correcta atribución de citas. Se utilizó una matriz de datos en Microsoft Excel 2016 para clasificar los artículos en relación con el tema de estudio, considerando el análisis del título, abstract, y una posterior lectura completa del texto con aquellos seleccionados, evaluando la calidad

metodológica con las herramientas ya mencionadas, los resultados y conclusiones, también, la fecha de publicación, la relevancia y concordancia con el tema. Este enfoque evitó la duplicación de artículos en diversas bases de datos. Se excluyeron los artículos que abordaban información sobre pacientes con diagnóstico de COVID-19 y sus variantes, pacientes con diagnóstico de patologías oncológicas y a población pediátrica/adolescente (<20 años) y población adulta mayor (>64 años).

En cuanto al análisis, se llevó a cabo una revisión detallada de los hallazgos de cada estudio de manera independiente por parte de los investigadores que logró un consenso sobre su inclusión, estructurándolos en una matriz de Microsoft Excel 2016 para distinguir entre resultados ambiguos o importantes. Luego, se analizó cuantitativamente acudiendo a la estadística descriptiva con una caracterización de cada estudio y finalmente los autores realizaron una discusión fundamentada en los hallazgos científicos identificados para poder presentarla mediante un análisis cualitativo.

4.9 Aspectos éticos

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. El presente estudio debido a que es una Revisión Sistemática está exenta del consentimiento informado por parte del CEISH. La investigación es autofinanciada por los propios autores lo que implica que la información presentada no está sujeta a sesgos externos. Se ha recopilado y generado conocimiento científico abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta.

Capítulo V

5.1 Resultados

5.1.1 Cumplimiento del estudio

En fiel cumplimiento de los criterios de elegibilidad aquí planteados se obtuvo un total de 22 artículos definitivos, los cuales siguieron rigurosamente los criterios de elegibilidad, de control de calidad y riesgo de sesgos. Además, para cumplir con el primer objetivo de esta Revisión Sistemática de la Literatura, se implementó la metodología PRISMA en su realización.

5.1.2 Caracterización de los artículos publicados.

Los artículos extraídos se presentan en tablas con el objetivo de facilitar la comprensión, organizados de manera alfabética por regiones, comenzando con el país Estados Unidos, seguido de Nueva Zelanda y los países europeos: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido. Se llevará a cabo una caracterización de los artículos publicados, presentado mediante tablas: DOI, revista de publicación, país de publicación, año de publicación, los tipos de trombofilias hereditarias clásicas que han sido estudiadas. Además, se clasificará el nivel de evidencia según el sistema de Sackett y se evaluará el riesgo de sesgos utilizando herramientas como ROBIS, ROBINS E y ROBINS I según corresponda.

Tabla 1. Caracterización de los artículos publicados en Estados Unidos.

Estados Unidos con un total de 5 artículos publicados serán caracterizados en la siguiente tabla.

DOI	AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	PAÍS	Tipos de Trombofilias	Nivel de Evidencia según Sackett	Tipo de Estudio	Riesgo Sesgos según ROBIS *	Riesgo de Sesgos según ROBINS E **	Riesgo Sesgos según ROBINS I ***
10.1002/rth2.12253	2019	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	Estados Unidos	Factor V Leiden, Protrombina G20210A	1a	Revisión Sistemática	Low	-	-
10.1016/j.jvsv.2023.02.006	2023	Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders	Estados Unidos	Factor V Leiden, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C	3	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1016/j.ajog.2023.09.012	2023	American Journal of Obstetrics and Gynecology	Estados Unidos	Factor V Leiden	2	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1016/j.rpth.2023.102157	2023	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	Estados Unidos	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	1a	Metaanálisis	Low	-	-
10.1371/journal.pone.0211114	2019	PLoS ONE	Estados Unidos	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C	3	Casos y Controles	-	Low	-

Fuente: Matriz de extracción de datos

Elaborado por: Enderica O. Tacuri Peña P.

*: Risk of Bias in Systematic Reviews

**:: Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions

***: Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Prevalation

Tabla 2. Caracterización de los artículos publicados en Nueva Zelanda.

Nueva Zelanda con un total de 2 artículos publicados serán caracterizados en la siguiente tabla.

DOI	AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	PAÍS	Tipos de Trombofilias	Nivel de Evidencia según Sackett	Tipo de Estudio	Riesgo Sesgos según ROBIS *	Riesgo de Sesgos según ROBINS E **	Riesgo Sesgos según ROBINS I ***
10.2147/VHRM.S235784	2020	Vascular Health and Risk Management	Nueva Zelanda	Factor V Leiden, Protrombina G20210A	5	Reporte de caso	-	Low	-
10.2147/VHRM.S241649	2020	Vascular Health and Risk Management	Nueva Zelanda	Factor V Leiden, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina		Cohorte Retrospectivo	-	Low	-

Fuente: Matriz de extracción de datos

Elaborado por: Enderica O. Tacuri Peña P.

*: Risk of Bias in Systematic Reviews

**: Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions

***: Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Prevalation

Tabla 3. Caracterización de los artículos publicados en países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.

Los países de Europa con un total de 15 artículos publicados serán caracterizados en la siguiente tabla.

DOI	AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	PAÍS	Tipos de Trombofilias	Nivel de Evidencia según Sackett	Tipo de Estudio	Riesgo Sesgos según ROBIS *	Riesgo de Sesgos según ROBINS E **	Riesgo Sesgos según ROBINS I ***
10.3238/arztebl.m2021.0021	2021	Deutsches Arzteblatt international	Alemania	Factor V Leiden	1a	Revisión sistemática	Low	-	-
10.1016/j.jcard.2019.05.037	2019	International Journal of Cardiology	Irlanda	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	3	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1016/j.ejogrb.2022.10.0024	2023	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Irlanda	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	1a	Revisión Sistemática	Low	-	-
10.26355/eurrev_202101_24402	2021	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Italia	Déficit Proteína S	5	Reporte de caso	-	-	-
10.1016/j.ejim.2021.12.013	2022	European Journal of Internal Medicine	Países Bajos	Factor V Leiden	3	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-

DOI	AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	PAÍS	Tipos de Trombofilias	Nivel de Evidencia según Sackett	Tipo de Estudio	Riesgo Sesgos según ROBIS *	Riesgo de Sesgos según ROBINS E **	Riesgo Sesgos según ROBINS I ***
10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.032	2018	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association	Reino Unido	Factor V Leiden, Protrombina G20210A	3	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1016/j.thromres.2019.02.008	2019	Thrombosis Research	Reino Unido	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	2	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1111/jth.15553	2022	Journal of Thrombosis and Haemostasis	Reino Unido	Déficit de Antitrombina	5	Reporte de caso	-	Low	-
10.1016/j.thromres.2022.12.001	2023	Thrombosis Research	Reino Unido	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	2	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1016/S0140-6736(23)00693-1	2023	The Lancet	Reino Unido	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	1a	Ensayo controlado aleatorio	Low	-	Low
10.1016/j.thromres.2019.03.013	2019	Thrombosis Research	Reino Unido	Déficit Proteína S, Déficit Proteína C	2	Cohorte Prospectivo	Low	-	-

DOI	AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	PAÍS	Tipos de Trombofilias	Nivel de Evidencia según Sackett	Tipo de Estudio	Riesgo Sesgos según ROBIS *	Riesgo de Sesgos según ROBINS E **	Riesgo Sesgos según ROBINS I ***
10.1016/j.thromres.2019.04.008	2019	Thrombosis Research	Reino Unido	Factor V Leiden	2	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-
10.1111/cns.14194	2023	CNS Neuroscience and Therapeutics	Reino Unido	Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	3	Cohorte Retrospectivo	-		-
10.1186/s12883-023-03342-z	2023	BMC Neurology	Reino Unido	Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Déficit Proteína S, Déficit Proteína C, Déficit de Antitrombina	3	Casos y Controles	-	Low	-
10.1111/ijlh.13184	2020	International Journal of Laboratory Hematology	Reino Unido	Factor V Leiden, Déficit Proteína C	3	Cohorte Retrospectivo	-	Low	-

Fuente: matriz de extracción de datos

Elaborado por: Enderica O. Tacuri Peña P.

*: Risk of Bias in Systematic Reviews

** : Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions

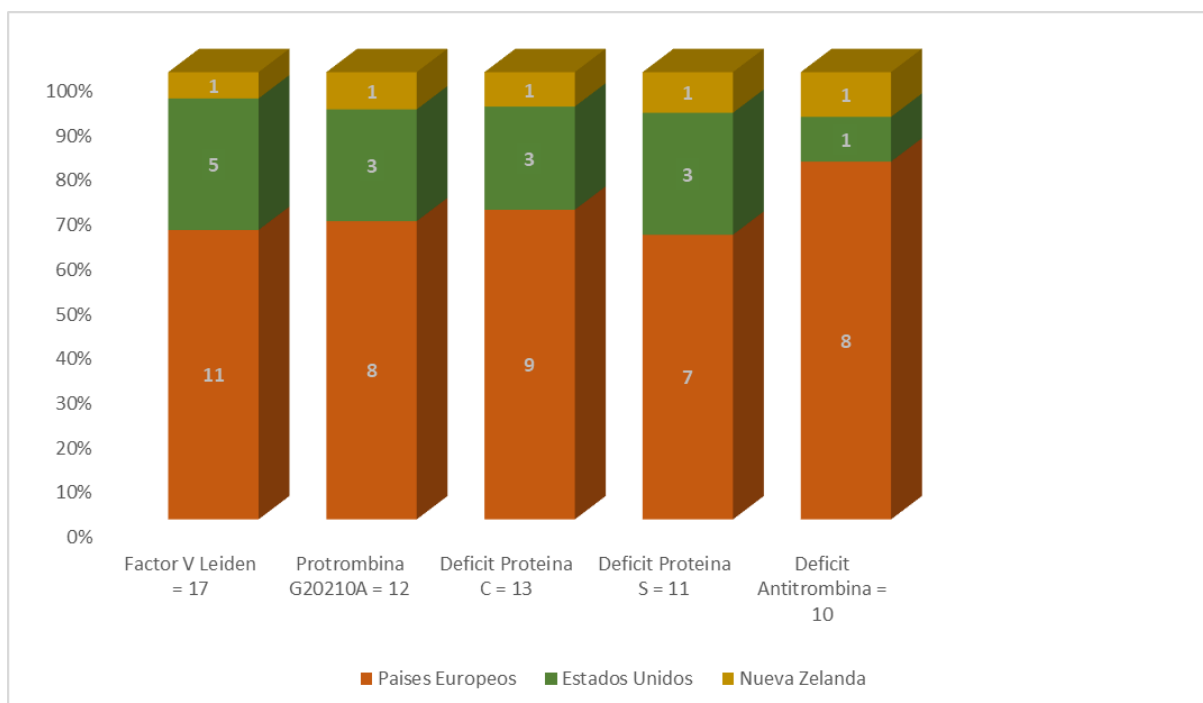
***: Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Prevalation

5.2.3 Caracterización de los artículos: según información específica.

En el presente contexto, se presentarán gráficos que ilustran la caracterización de estudios clasificados por grupos específicos de países, tal como se mencionó previamente. Estos gráficos estarán dispuestos de acuerdo con diversas variables para facilitar el análisis y la comprensión de las tendencias y patrones emergentes en la investigación. En la sección 5.3.1 de este estudio, se presenta una caracterización detallada de los artículos investigativos. Los Gráficos 1, 2 y 3 ofrecen una visualización exhaustiva de diferentes aspectos relacionados con la investigación sobre Trombofilias Hereditarias Clásicas en Estados Unidos, Nueva Zelanda y varios países europeos, que incluyen Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y el Reino Unido.

5.2.3.1 Caracterización de los artículos.

Figura 1. Total de Artículos según Trombofilias Hereditarias Clásicas en Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.

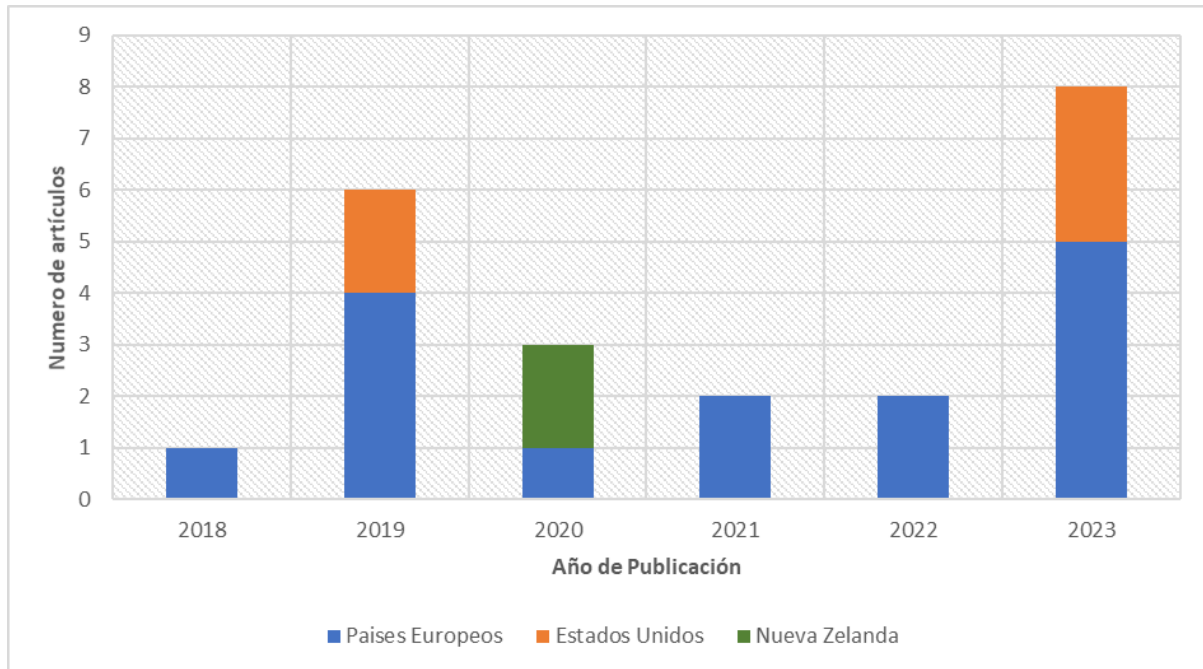


Fuente: Matriz de Extracción de Datos
Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

El total de artículos incluidos en la Revisión Sistemática de la de Literatura es de 22, de los cuales evidencia científica obtenida tiene como primer orden de prioridad en investigación de

Trombofilias Hereditarias Clásicas a Factor V Leiden con 17 artículos publicados, siendo los países de Europa (Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido) con un total de 11 la región donde más interés se tiene en Trombofilias Hereditarias.

Figura 2. Total de Artículos según Año de Publicación en Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.

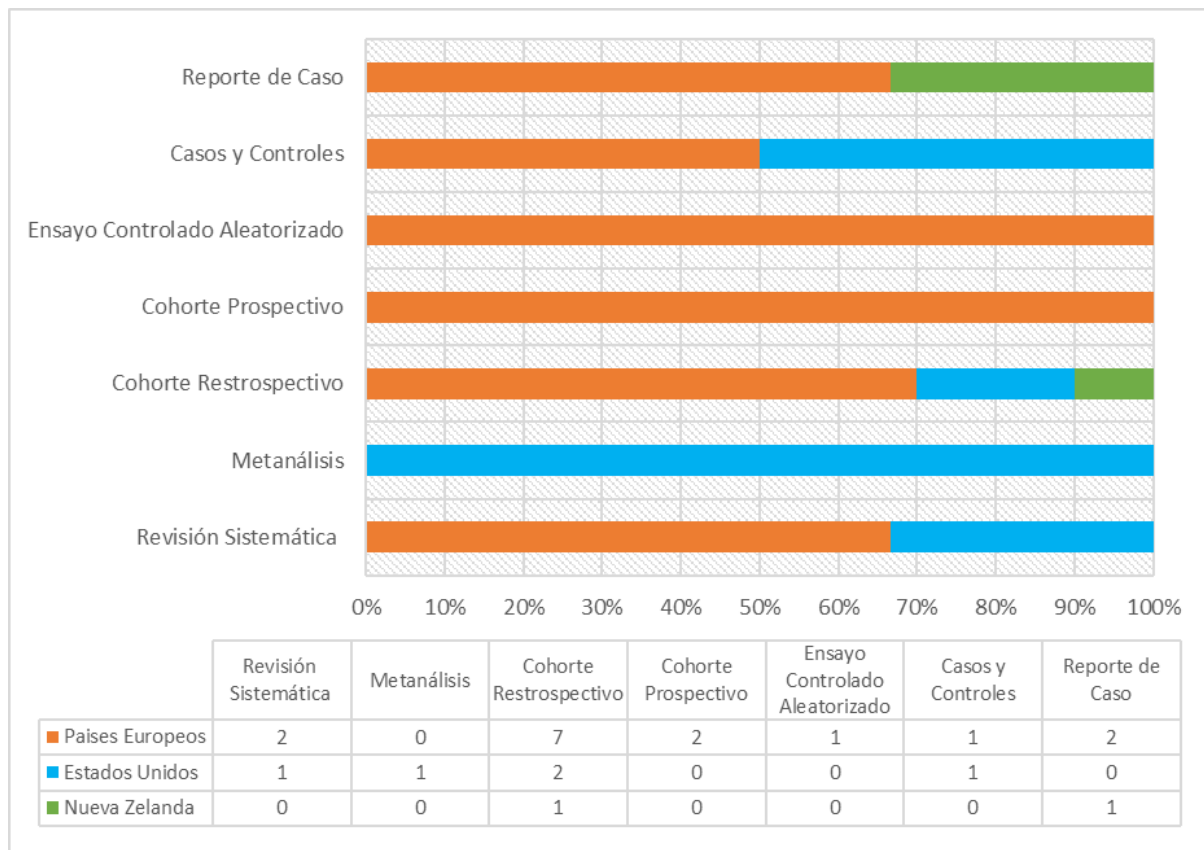


Fuente: Matriz de Extracción de Datos

Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

El total de artículos incluidos en la Revisión Sistemática de la de Literatura es de 22 donde se identifica un interés creciente sobre el tema de investigación en los países de Europa (Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido) con artículos publicados en esta región de 1 en 2018, 4 en 2019, 1 en 2020, 2 en 2021, 2 en 2022 y 5 en 2023. Estados Unidos con un total de 5 artículos 2 en 2019 y 3 en 2023 demuestra un aumento de interés en la actualidad. Destacando un interés puntual en el año 2020 con 2 artículos publicados en Nueva Zelanda.

Figura 3. Total de Artículos según Tipo de Estudio en Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido.



Fuente: Matriz de Extracción de Datos

Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

El total de artículos incluidos en la Revisión Sistemática de la de Literatura es de 22, de los cuales la evidencia científica extraída con un alto nivel de evidencia son 1 Metaanálisis y 1 Revisión Sistemáticas en Estados Unido, En países de Europa de destaca de igual manera a países de Europa (Alemania, Irlanda, Italia, Países bajos y Reino Unido) con 2 Revisiones Sistemáticas y 1 Ensayo Controlado Aleatorizado. En estos países de Europa también se encuentra el mayor número de artículos publicados de Cohorte Retrospectivo con 7, estos también tienen presencia en Estados Unidos con 2 artículos publicados y 1 en Nueva Zelanda convirtiéndose en el tipo de estudio con más presencia en la evidencia científica extraída. Los artículos publicados restantes pertenecen 2 a Cohorte Prospectivo, 2 de casos y Controles y 3 a Reporte de Caso.

5.1.4 Resultados de los artículos: según información específica por país.

A continuación, se presentarán tablas detalladas con resultados de estudios sobre el diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta, organizados por grupos específicos de países, permitiendo una evaluación precisa en diversas regiones.

Tabla 4. Resultados de los artículos publicados en Estados Unidos.

A continuación, se presentan los resultados encontrados en los artículos publicados en Estados Unidos.

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
1	Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis.	Estados Unidos	Ma, Steven D.; Wang, Jennifer; Bezinover, Dmitri; Kadry, Zakariah; Northup, Patrick G.; Stine, Jonathan G.	En total, los 9 estudios que cumplieron los criterios de inclusión incluyeron 1929 pacientes con cirrosis. La prevalencia general de TVP fue del 6,4%. Se compararon sujetos con TVP (n = 125) con sujetos sin TVP (n = 1804). La edad media individual del estudio osciló entre 43 y 62 años y fue predominantemente masculina. La mayoría de la cohorte tenía cirrosis avanzada, con enfermedad de Child-Turcotte-Pugh Clase B o C (85). La infección crónica por hepatitis C fue la principal etiología de la cirrosis, seguida de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol. La prevalencia general de trombofilia fue la siguiente: 6,7 % FVL y 5,4 % protrombina G20102A. Se utilizaron ocho estudios para determinar la asociación de la mutación FVL (heterocigosidad u homocigosidad) con las probabilidades de TVP en pacientes con cirrosis (85). La prevalencia global de la FVL fue del 6,7%. La heterogeneidad entre los estudios no fue significativa ($I^2 = 26\%$). En general, hubo una mayor prevalencia de FVL en pacientes con cirrosis que desarrollaron TVP, con una OR de 1,98 (IC del 95%, 1,06-3,68; p = 0,03) (85).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
2	Hypercoagulability status, operative mortality, and long-term survival in patients operated on for mesenteric venous thrombosis.	Estados Unidos	Acosta-Mérida, María Asunción; Ortiz-López, David; Suárez-Cabrera, Aurora; Pelloni, María; Rahy-Martín, Aída Cristina; Bañolas-Suárez, Raquel; Marchena Gómez, Joaquín	El trastorno trombofílico más frecuente en nuestra serie fue la deficiencia de proteínas C y S (45%) seguida de la mutación del factor V Leiden (27%). Cabe señalar que los pacientes con protrombina y mutación del factor V Leiden parecen más propensos a sufrir trombosis venosas recurrentes en localizaciones inusuales a una edad temprana (86). Salim et al. 10 encontraron una prevalencia de mutación del factor V Leiden sin cáncer del 27% en TVM y 39% en tromboembolismo venoso sistémico y sugieren considerar la detección de trombofilia en ambos grupos de pacientes (86). La elevada mortalidad, con mayor riesgo de infarto intestinal y riesgo de recurrencia de TVM relacionada con trombofilia, en comparación con la mortalidad global por TVM, hace aconsejable realizar un cribado sistemático de trombofilia en estos pacientes y considerar un tratamiento anticoagulante de por vida, especialmente en ausencia de un factor de riesgo reversible (86).
3	The risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users: the role of genetic factors—a prospective cohort study of 240,000 women in the UK Biobank.	Estados Unidos	Lo Faro, Valeria; Johansson, Therese; Johansson, Åsa	Clasificamos a las mujeres en diferentes grupos de riesgo, es decir, aquellas con la PRS más alta para TEV (denominada décimo decil), aquellas que eran portadoras de FVL y/o aquellas que eran portadoras de PTM. Un total de 24,291 mujeres estaban en la categoría PRS más alta, mientras que (independientemente de la categoría PRS) 10,985 mujeres eran portadoras de FVL (homocigotas o heterocigotas) y 5244 eran portadoras de PTM). Estimamos el riesgo de TEV en toda la cohorte y en el subgrupo de nunca usuarios. Todos los grupos de alto riesgo genético se asociaron con una tasa de incidencia significativamente mayor de TEV en comparación con los respectivos grupos de referencia (87). Una puntuación de riesgo poligénico alto en combinación con ser portador del factor V Leiden y de la variante de protrombina confirió el riesgo más alto de desarrollar tromboembolismo venoso durante los primeros 2 años de uso de anticonceptivos orales (índice de riesgo, 14,8; intervalo de confianza del 95 %, 9,28–23,6). Las mujeres con una alta vulnerabilidad genética también tuvieron un mayor riesgo durante el uso continuado, pero fue menos pronunciado, y el riesgo más alto se confirió a las portadoras tanto del factor V Leiden como de la variante de protrombina (índice de riesgo, 4,93; intervalo de confianza del 95%, 3,16– 7.7) (87).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
4	Congenital thrombophilia in East-Asian venous thromboembolism population: a systematic review and meta-analysis.	Estados Unidos	Zhu, Xi-Jie; Liu, Zi-Yi; Wang, Pei-Wen; Wang, Jia; Wen, Shi-Di; Zhang, Jie-Xin; Zhu, Yong-Jian; Sun, Ming-Li; Xu, Xi-Qi; Sun, Kai; Lian, Tian-Yu; Cheng, Chun-Yan; Jing, Zhi-Cheng	La prevalencia de deficiencia de PC en la población con TEV fue del 7,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 5,6-8,6; I² = 83,6%) en 5.146 pacientes (prueba de Begg; P = 0,032). La prevalencia de deficiencia de PS en la población con TEV fue del 8,3% (IC 95%: 6,5-10,1; I² = 86,7%) en 4.706 pacientes (prueba de Begg; P = 0,0433). La prevalencia de deficiencia de AT en la población con TEV fue del 3,8% (IC 95%: 2,8-4,8; I² = 75,1%) en 4.806 pacientes (prueba de Begg; P = 0,0914). Entre 2924 pacientes de 22 estudios, sólo 5 pacientes de 3 estudios fueron identificados como portadores de la mutación FVL, mientras que los otros estudios no encontraron portadores. Sólo en un estudio de Tailandia se identificaron 2 casos como portadores de la mutación de protrombina G20210A (88). La deficiencia congénita de anticoagulantes (PC, PS y AT) se identificó por una actividad anticoagulante reducida o alteraciones genéticas. Las pruebas cuantitativas deben repetirse al menos dos veces, excluyendo factores adquiridos, incluido el uso de dicumarol y heparina, enfermedades autoinmunes, enfermedades malignas y embarazo. Se detectaron mutaciones en FVL y protrombina G20210A mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (88).
5	Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes.	Estados Unidos	Fernández Arias, M.; Mazarico, E.; Gonzalez, A.; Muniesa, M.; Molinet, C.; Almeida, L.; Gómez Roig, M.D.	Los casos tenían antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino que requirió parto antes de las 34 semanas de gestación, desprendimiento de placenta antes de las 34 semanas de gestación o preeclampsia grave. Los controles tuvieron al menos dos embarazos normales, concebidos espontáneamente a término, sin complicaciones ni ninguna enfermedad médica subyacente. Al menos tres meses después del parto, a todas las mujeres de casos y controles se les realizó una extracción de sangre para los análisis de sangre estándar para detectar trombofilias (89). Estos incluyeron pruebas de mutación del factor V Leiden; mutación de protrombina 20210A; deficiencias de PC y PS; lupus anticoagulante; y anticuerpos anticardiolipinas. Resultados de trombofilias hereditarias: Proteínas S controles 86.8 (18.4%) casos 85 (18.2%), Resistencia actividad de proteína C controles 2.7 (2.3%) casos 2.9 (2.6%) (89). Aunque puede existir cierta asociación entre la hipercoagulabilidad y los resultados del embarazo, no se observó una correlación directa significativa entre los resultados obstétricos adversos y las trombofilias hereditarias cuando se analizaron mediante análisis de sangre estándar o la prueba genética. Se requieren estudios futuros con un tamaño de muestra más grande para crear un modelo clínico-genético que discrimine mejor a las mujeres con antecedentes de resultados adversos en el embarazo y un mayor riesgo de malos resultados en embarazos posteriores (89).

Fuente: Matriz de Extracción de Datos

Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

Tabla 5. Resultados de los artículos publicados en Nueva Zelanda.

A continuación, se presentan los resultados encontrados en los artículos publicados en Nueva Zelanda.

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
6	Inherited Thrombophilia in a Lebanese Family of Four Generations: A Case Report of Recurrent Miscarriage.	Nueva Zelanda	Khalife, Sara; Bissar-Tadmouri, Nisrine	En esta familia, cada miembro investigado tiene al menos dos variantes de genes protrombóticos de los tres analizados, lo que puede considerarse como una alarma clínica debido al estado de cigosidad combinado con la influencia de factores ambientales (90). Deben discutir las pruebas moleculares para detectar polimorfismos genéticos que predisponen a la trombofilia, ya que proporcionan información que puede guiar las estrategias terapéuticas y mejorar el pronóstico (90).
7	Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism.	Nueva Zelanda	Obaid, Munzir; El-Menyar, Ayman; Asim, Mohammad; Al-Thani, Hassan	Se incluyeron en el estudio un total de 227 casos de EP, de los cuales 108 (47,6%) tenían trombofilia (91). La anomalía coagulopatía más frecuente incluyó deficiencia de proteína S, proteína C y antitrombina III e hiperhomocisteinemia. Sólo siete de 79 pacientes tenían factor V Leiden (91). La hipertensión pulmonar fue una complicación común en el grupo de trombofilia ($P = 0,009$) (91).

Fuente: Matriz de Extracción de Datos

Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

Tabla 6. Resultados de los artículos publicados en países de Europa: Alemania, Italia, Irlanda, Países Bajos y Reino Unido.

A continuación, se presentan los resultados encontrados en los artículos publicados en países de Europa: Alemania, Italia, Irlanda, Países Bajos y Reino Unido.

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
8	Sport and Venous Thromboembolism —Site, Accompanying Features, Symptoms, and Diagnosis.	Alemania	Hilberg, Thomas; Ransmann, Pia; Hagedorn, Thorsten	Se analizaron deportistas con Tromboembolismo Venoso, los cuales el 95% de la TVP de la extremidad superior afectó la región de la vena subclavia/axilar. El síndrome de salida torácica (38%), la trombofilia hereditaria (Factor V Leiden N=4) (16%), el entrenamiento intensivo (12%) y el uso de anticonceptivos orales (7%) se identificaron como características acompañantes (92). La TVP de las extremidades superiores se produjo principalmente en atletas de fuerza masculina y jugadores de deportes de pelota. La TVP de las extremidades inferiores se localizó en la parte inferior de la pierna/rodilla (30 %), el muslo (19 %) o se produjo en combinación en la región de la parte inferior de la pierna a la pelvis (30 %) (92). Las características que acompañaron a la TVP de las extremidades inferiores fueron trombofilia hereditaria (Factor V Leiden N=5) /antecedentes de TEV (30%), traumatismo (25%), inmovilización (21%) y uso de anticonceptivos orales (11%). La TVP de las extremidades inferiores se encontró en deportes de resistencia y deportes de pelota. Y en embolia pulmonar, la trombofilia hereditaria Factor V Leiden N: 2 (5%) (92). Signos y síntomas: Se informó hinchazón, dolor, cianosis y aumento de las marcas vasculares en todas las extremidades. Sin embargo, las personas deportistas a menudo tenían problemas musculoesqueléticos, que enmascararan los síntomas. compara los posibles síntomas de tromboembolismo y los síntomas de diagnósticos específicos del deporte Se pueden detectar dolores localizados típicos de traumatismos específicos del deporte y síntomas musculoesqueléticos, o incluso dolores musculares intensos. Puede producirse un endurecimiento del tejido en forma de miogelosis, y puede producir hinchazón localizada y sobrecalentamiento de forma específica del deporte. 47 casos de deportistas con TEV mostraron más de 25 diagnósticos erróneos, con un tiempo promedio hasta el diagnóstico de 56 días (lamentablemente, no se brindan descripciones detalladas). Las diferentes tolerancias al dolor en los atletas por sí solas pueden dar lugar a diferentes evaluaciones (92). Los síntomas clínicos se evalúan en función del estado musculoesquelético, lo que hace que parezca más probable otro diagnóstico. Debido a las características específicas del deporte, el diagnóstico clínico de TEV basado en la puntuación de Wells también es significativamente más difícil (92).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
9	The role of thrombophilias in reproduction: A swot analysis.	Irlanda	Fabregues, Francisco; Antonio García-Velasco, Juan; Llácer, Joaquín; Requena, Antonio; Ángel Checa, Miguel; Bellver, José; José Espinós, Juan	Riesgo de tromboembolia venosa en el embarazo según el tipo de trombofilia hereditaria; Factor V Leiden - homocigosis: 33,4 (9,8-120,1) Protrombina G20210A - homocigosis: 26,4 (1,2-559,3) Factor V Leiden - heterocigosis: 8,3 (5,4-12,7) Protrombina G20210A - heterocigosis: 6,8 (2,5-18,8) Deficiencia de proteína C: 4,8 (2,1-10,6) Deficiencia de antitrombina: 4,7 (1,3-16,9) Deficiencia de proteína S: 3,2 (1,5-6,9). El cribado está indicado cuando puede influir en la gestión de la medicación y en pacientes con un riesgo trombótico lo suficientemente elevado como para beneficiarse de este tratamiento. Las indicaciones para una prueba de trombofilias hereditarias son: trombofilia hereditaria Antecedentes personales de TEV, antecedentes familiares de una trombofilia hereditaria diagnosticada IUFD (cuando se han excluido todas las demás causas, RCIU (restricción de crecimiento intrauterino) grave o patología placentaria grave (93).
10	High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke.	Irlanda	Stepien, Konrad; Nowak, Karol; Wypasek, Ewa; Zalewski, Jaroslaw; Undas, Anetta	La trombofilia hereditaria se presentó en 20 (23,8%) pacientes con MINOCA y en 13 (15,5%) con ACV criptogénico (P = 0,17). Todos los pacientes con FVL y protrombina G20210A mutación eran heterocigotos. La trombofilia más común encontrada en ambos grupos fue la mutación FVL observada en 12 (14,3%) pacientes con MINOCA y en 5 (6,0%) pacientes con ictus criptogénico. Protrombina G20210A mutación en pacientes con MINOCA 4 (4,8%) y en pacientes con ictus criptogénico 3 (3,6%) (p=0.70). (94) Deficiencia de proteína C, 2 en paciente con MINOCA (2,4%) en pacientes con ictus criptogénico 1 (1,2%) (p=0.56). Proteína S deficiencia en pacientes con MINOCA 2 (2,4%) y 2 (2,4%) en paciente con ictus criptogénico (p=1.00) Antitrombina deficiencia en pacientes con MINOCA 1 (1,2%) y en pacientes con ictus criptogénico son 3 (3,6%) (p=0.31). El análisis genético de las mutaciones de FVL y protrombina G20210A se determinaron mediante ensayos de genotipado TaqMan. (94)

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
11	Clinical characteristics, genes identification and follow-up study of a patient with central venous thrombosis from a protein S deficiency pedigree.	Italia	Wang, T.; Zhao, X.-J.; Zhu, H.-D.; Lu, M.; Wen, B.; Ma, L.	Se revisó que el paciente y su madre tenían antecedentes de trombosis venosa profunda bilateral en piernas. Las pruebas genéticas revelaron que el paciente y dos miembros de su familia portaban una mutación heterocigótica de PROS1 (c.751_752delAT, p.M251Vfs*17) (95). La mutación de cambio de marco en el gen PROS1 (c.751_752delAT) puede afectar en gran medida la función de la proteína S y conducir a un fenotipo grave de TVC. Rivaroxabán mostró un efecto terapéutico satisfactorio en este paciente con TVC y trombofilia hereditaria (95).
12	Utility of hereditary thrombophilia testing among patients with lower extremity deep vein thrombosis.	Países Bajos	Liu, A; Phair, J; Naymagon, L.	Evaluamos a 867 pacientes con TVP proximal de la extremidad inferior por primera vez que habían sido evaluados para HT, habían completado 3 meses de terapia AC y posteriormente habían discontinuado la terapia AC. La mediana de seguimiento fue de 55 meses (RIQ, 43-68 meses) después de la interrupción del tratamiento con AC. La HTA estuvo presente en 166 pacientes (19%). Los datos demográficos, incluyen edad, sexo, IMC, tabaquismo y raza, agrupados por HT. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a sexo, IMC, tabaquismo o raza (96). El grupo de HT fue significativamente más joven (mediana de edad, 42 años; IQR, 34-52 años) que el grupo sin HT (mediana de edad, 46 años; IQR, 36-55 años; P $\frac{1}{4}$ 0,034). La tasa general de recurrencia de TEV en nuestra cohorte fue del 15%. De los 166 pacientes con TH, 29 (17%) habían desarrollado TEV recurrente en comparación con 102 de los 701 pacientes (15%) sin TH. No encontramos diferencias entre los dos grupos con respecto a la recurrencia de TEV (P $\frac{1}{4}$ 0,345). El análisis de Kaplan-Meier no demostró diferencias en la recurrencia de TEV entre los pacientes con y sin HT (HR, 1,19; 95 % IC, 0,77-1,84; P $\frac{1}{4}$ 0,421). En el análisis multivariado, sólo dos factores se asociaron con TEV recurrente: IMC (tratado como una variable continua; HR, 1,06; IC del 95 %, 1,03-1,10; P $\frac{1}{4}$ 0,004) y TVP no provocada (HR, 2,48; 95 % IC, 1,69-3,66; p < 0,001). La tasa de recurrencia de los pacientes con TVP no provocada fue significativamente mayor que la de los pacientes con TVP provocada (21% frente a 9%; P <0,001). Sin embargo, la presencia de HTA no se asoció con una mayor tasa de recurrencia. De los 166 casos de HT, 49 eran heterocigotos FVL, 5 eran homocigotos FVL, 51 eran heterocigotos PGM, 5 eran homocigotos PGM, 9 eran ATD, 25 eran PCD y 27 eran PSD. Para los 166 pacientes con HT, la frecuencia de TEV recurrente para cada tipo de HT (96).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
13	An Audit of Thrombophilia Testing in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The Futility of Testing.	Reino Unido	Gavva, Chakri; Johnson, Mark; De Simone, Nicole; Sarode, Ravi	143 pacientes tuvieron diagnóstico de Accidente cerebrovascular arterial isquémico o AIT. De todos los pacientes evaluados, se confirmó que 6 pacientes tenían un defecto de trombofilia (2 pacientes con FVL heterocigoto, 1 paciente con índice APCR sugestivo de FVL heterocigoto y confirmado como heterocigoto FVL previamente en un hospital externo, 1 paciente con PGM heterocigoto y 2 pacientes con LA persistente y ab2GPI respectivamente). Treinta y tres de 44 (75%) pacientes tienen la posibilidad de sufrir un diagnóstico erróneo de trombofilia basado en una única prueba positiva que no se repitió o en una prueba que fue positiva pero que se repitió demasiado pronto después de la prueba positiva inicial. Las pruebas de trombofilia en pacientes hospitalizados agudos rara vez impactaron el manejo clínico de los pacientes ingresados con un accidente cerebrovascular o AIT (97).
14	High detection rates of antithrombin deficiency and antiphospholipid syndrome in outpatients aged over 50 years using the standardized protocol for thrombophilia screening. (96)	Reino Unido	Goldman-Mazur, Sarah; Wypasek, Ewa; Karpiński, Marek; Stanis, Andrzej; Undas, Anetta	La tasa de positividad más alta se encontró en mujeres después de TEV durante el embarazo/parto (64,1%) y pacientes con TEV provocado con antecedentes familiares positivos (52,9%). En pacientes >50 años (32,5%), la deficiencia de AT se detectó con mayor frecuencia en el grupo de mayor edad (5,7% vs 2,4%, $p = 0,003$) (98). La mayor prevalencia de deficiencias de AT, PC o PS se observó en pacientes con ≥ 2 TEV recurrentes (7,0%), antecedentes familiares positivos y TEV provocado (5,9%) y TEV durante el embarazo/parto (10,3%), respectivamente. Para ambas categorías de edad (es decir, ≤ 50 y > 50 años), las trombofilias observadas con mayor frecuencia fueron la mutación FVL (14,6% y 13,8%) (98). La detección de trombofilia se realizó 4 semanas o más después de un evento trombótico. Se determinaron seis factores trombofílicos básicos que involucraban FVL, mutación FII G20210A, deficiencias de AT, PC y/o PS, junto con APS. Las mutaciones FVL y FII G20210A se determinaron mediante PCR en tiempo real con el uso de ensayos de genotipado TaqMan. La actividad de PC en plasma se cuantificó mediante un ensayo cromogénico; la deficiencia se definió como una actividad $< 70\%$. Los niveles de PS se midieron mediante un ensayo inmunoturbidimétrico la deficiencia fue definido como niveles de $< 60\%$ para mujeres y $< 67\%$ para hombres (98).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
15	Unraveling a borderline antithrombin deficiency case with quantitative mass spectrometry.	Reino Unido	Kruijt, Mirjam; van der Pol, Liselotte M.; Eikenboom, Jeroen; Verburg, Harjo J.; Cobbaert, Christa M.; Ruhaak, L. Renee	Las pruebas tradicionales de actividad de AT han sido y siguen siendo métodos de detección rudimentarios para detectar la deficiencia de AT en la población general. Sin embargo, estas pruebas de actividad son "ciegas" para las proteoformas AT disfuncionales. En nuestro hospital académico, las actividades de AT entre el 60 % y el 80 % se consideran ambiguas y la información adicional ayudaría a los médicos a garantizar un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado. En estos casos, el diagnóstico de proteínas de próxima generación mediante espectrometría de masas proporciona información directa sobre las proteoformas de AT presentes, refinando así el diagnóstico de deficiencia de AT (99). La concentración del péptido IPEATNR fue solo aproximadamente la mitad de la concentración esperada (0,76 $\mu\text{mol/L}$; ref. 0,95–1,74 $\mu\text{mol/L}$). Esta proteoforma tiene un defecto en el sitio de unión a heparina (HBS) que reduce la actividad AT y los estudios indican altos porcentajes de complicaciones obstétricas (34,7%–37,5%) en mujeres con esta mutación, lo que coincide con los abortos espontáneos de las pacientes (99).
16	Adherence to thrombophilia testing guidelines and its influence on anticoagulation therapy: A single-center cross-sectional study.	Reino Unido	Vrotniakaitė-Bajercienė, Kristina; Tritschler, Tobias; Jalowiec, Katarzyna Aleksandra; Broughton, Helen; Schmidli, Fabienne; Schneider, Jenny Sarah; Haynes, Alan; Rovo, Alicia; Hovinga, Johanna Anna Kremer; Aujesky, Drahomir; Angelillo-Scherrer, Anne	Criterios para prueba de Trombophilia hereditaria: TEV en localizaciones comunes: Pacientes <50 años con ETV no provocada o provocada con factor de riesgo persistente menor (obesidad, tabaquismo) o comorbilidad (enfermedad inflamatoria crónica). TEV en localizaciones no comunes: sin pruebas. tromboembolismo arterial inexplicado: Pacientes <50 años en presencia de defecto septal cardíaco. Morbilidad relacionada con el embarazo: sin pruebas. Pacientes asintomáticas: mujeres <40 años con antecedentes familiares de TEV o trombophilia hereditaria en un familiar de primer grado (100). Se encontraron un total de 1260 trombofilias en 1192 (34 %) pacientes. El tipo más común de trombophilia hereditaria fue la mutación heterocigótica FVL (714 pacientes, 20 %), seguida de la mutación heterocigótica protrombina G20210A (193 pacientes, 5 %) Deficiencia de proteína S, <59 % 101 (2,8%) Deficiencia de antitrombina, <70 % 52 (1,5%) Deficiencia de proteína C, <69 % 28 (0,79%) Mutación homocigótica de protrombina G20210A 5 (0,14%) (100). Cumplimiento de indicaciones de pruebas de trombofilias hereditarias: En 1208 pacientes (33 %) la indicación de la prueba de trombophilia cumplió con las pautas (32 % de 2010 a 2014, 34 % de 2014 a 2020). La adherencia fue más probable en pacientes más jóvenes, mujeres, pacientes sin factores de riesgo o comorbilidades y aquellos con TEV recurrente o antecedentes familiares positivos de TEV en familiares de primer grado en pacientes con trombosis arterial o TEV en localizaciones poco frecuentes. En general, los pacientes con pruebas que cumplían con las pautas tenían más probabilidades de obtener resultados positivos para cualquier trombophilia (100).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
17	Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial.	Reino Unido	Quenby, Siobhan; Booth, Katie; Hiller, Louise; Coomarasamy, Arri; de Jong, Paulien G; Hamulyák, Eva N; Scheres, Luuk J; van Haaps, Thijs F; Ewington, Lauren; Tewary, Shreeya; Goddijn, Mariëtte; Middeldorp, Saskia	Se encontró en el estudio la prevalencia en los dos grupos de tratamiento HBPM y control estándar con trombofilia hereditaria respectivamente: Mutación del factor V de Leiden; heterocigota 95 (58%) 89 (55%) Mutación del factor V de Leiden; homocigota 5 (3%) 0 (0%) Mutación de la protrombina G20210A; heterocigota 39 (24%) 44 (27%) Mutación de la protrombina G20210A; homocigota 0 2 (1%) Deficiencia de antitrombina 2 (1%) 5 (3%) Deficiencia de proteína C 5 (3%) 8 (5%) Deficiencia de proteína S 23 (14%) 21 (13%) Trombofilia combinada 5 (3%) 7 (4%) (101). Basándonos en nuestros hallazgos, desaconsejamos el uso de HBPM en mujeres con pérdida recurrente del embarazo y trombofilia hereditaria confirmada. Extrapolando nuestros hallazgos, también desaconsejamos el cribado de trombofilia hereditaria en mujeres con pérdida recurrente del embarazo. Aunque algunos pacientes y médicos pueden valorar el conocimiento de un factor asociado a la pérdida recurrente del embarazo, esta asociación ha sido puesta en duda recientemente. en mujeres con abortos recurrentes fue la misma que en la población que la de la población general y, por tanto, sugería que la HBPM no prevendría la pérdida recurrente del embarazo (101).
18	Natural anticoagulant deficiencies in Thais: A population-based study.	Reino Unido	Rojnuckarin, Ponlapat; Settapiboon, Rung; Akkawat, Benjaporn; Teocharoen, Sudawadee; Suksusut, Amornchai; Uaprasert, Noppacharn	Para las actividades de la proteína C (N = 5234), los valores de los hombres fueron más bajos que los de las mujeres posmenopáusicas (P <0,001). En 17 de 18 sujetos, hubo 7 tipos de mutaciones PROC, el 64,7% de las cuales fueron p.R189W y 2 no se habían informado previamente. Los niveles de proteína S (N = 5242) fueron más altos en los hombres, seguidos por las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, respectivamente (P <0,001). La proteína S repetidamente baja se presentó principalmente en mujeres (88,2%). Entre 29 sujetos con proteína S por debajo del punto de corte del percentil 2,5 específico del sexo, se encontraron 4 tipos de mutaciones en 5 sujetos (17,2%) con una mutación no informada previamente. Los niveles de proteína S libre fueron inferiores a 30 U/ml en todos los casos con mutaciones (102). A los sujetos con valores bajos de proteína C o proteína S según los rangos de referencia de laboratorio (Proteína C < 70 UI/dL o antígeno de Proteína S libre < 53 UI/dL) se les pidió que tomaran muestras de sangre repetidas (102). Los casos con niveles persistentemente bajos de proteína C o proteína S se sometieron a un análisis genético del gen respectivo. Los 15 exones, incluida la región reguladora del gen PROS1, se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se secuenciaron directamente utilizando el sistema ABI BigDye (102).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
19	Risk factors associated with recurrent venous thromboembolism after a first cerebral venous thrombosis event: A cohort study.	Reino Unido	Pires, Giselli S.; Ribeiro, Daniel D.; Oliveira, João A.Q.; Freitas, Luís C.; Vaez, Rodrigo; Annichino-Bizzacchi, Joyce M.; Morelli, Vânia M.; Rezende, Suely M.	La mayoría de los pacientes (86,2%) eran mujeres, y entre los que estaban en edad reproductiva (n = 162), el 65,4% desarrolló TVC durante el uso de anticonceptivos orales y el 9,2% durante el embarazo/puerperio. Trece pacientes (6,9%) desarrollaron recurrencia de TEV después de una primera TVC, lo que arroja una tasa general de 1,6/100 pacientes-año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,8–2,8). La tasa de recurrencia fue mayor en hombres (4,6/100 pacientes-año; IC 95 %, 1,2–11,7) que en mujeres (1,2/100 pacientes-año; IC 95 %, 0,6–2,4) y en pacientes con mutación del factor V de Leiden. (9,2/100 pacientes-año; IC 95 %, 1,1–33,1) que en aquellos sin él (1,2/100 pacientes-año; IC 95 %, 0,5–2,4) (103). El sexo masculino y la mutación del factor V Leiden fueron los únicos factores asociados con un riesgo significativamente mayor de TEV recurrente después de una primera TVC en un análisis multivariado. La recurrencia de TEV después de una primera TVC fue baja. A pesar de la limitación del tamaño pequeño de la muestra, el sexo masculino y la mutación del factor V Leiden fueron los únicos factores asociados con un riesgo significativamente mayor de TEV recurrente después de una primera TVC (103).
20	Intracranial hypertension after cerebral venous thrombosis Risk factors and outcomes.	Reino Unido	Wei, H.; Jiang, H.; Zhou, Y.; Liu, L.; Zhou, C.; Ji, X.	Trombofilia hereditaria (deficiencia de proteína C, S o antitrombina III) (OR 2,210, IC 95% 1,148–4,254, p= 0,018) y trombosis del SSS y del LS derecho (OR 4,115, 95). % IC 1,880–9,010, p= 0,000) se asociaron de forma independiente con la hipertensión intracraneal después de la TVC (104).
21	Clinical, radiological profile and prognostic role of transcranial color-coded duplex in cerebral venous thrombosis: a case-control study.	Reino Unido	Aboul fotouh, A.M.; Helmy, S.M.; Mourad, H.S.; Abdelbaky, H.A.; Hatem, G.	En trombosis venos cerebral: Se realizaron pruebas de proteína C, S y antitrombina III (AT III) en todos los pacientes de este estudio, mientras que la mutación del factor V Leiden, la mutación MTHFR, la protrombina G20210A y las pruebas de síndrome antifosfolípido se realizaron en pacientes sin factor de riesgo conocido (105). Clínica: Dolor de cabeza fue el síntoma de presentación en 68 (85%) pacientes, 32 (40%) tenían dolor de cabeza asociado con déficits neurológicos, mientras que 12 (15%) pacientes no presentaron dolor de cabeza, 7 (8,75%) de ellos con convulsiones y 5 (6,25%) con déficits neurológicos focales (105). Factores de riesgo: 23 (28,75%) tenían factores de riesgo específicos de género mujeres (8 (10%) tenían antecedentes de uso de anticonceptivos orales, 4 (5%) tenían antecedentes de aborto justo antes del inicio, 6 (7,5%) presentó TVC en el posparto 2 de las cuales tuvieron aborto previo, 5 (6,25%) pacientes estaban embarazadas una de ellas con antecedentes de abortos previos (105). Laboratorio: Nueve pacientes (11,25%) tenían deficiencia de AT III, 4 (5%) deficiencia de proteína C y 4 (5%) deficiencia de proteína S. De 27 pacientes sin factores de riesgo identificados que se sometieron a pruebas de factor V Leiden y mutación MTHFR, protrombina G20210A, antifosfolípidos y perfil autoinmune, 8 pacientes (29,6%) mostraron factor V homocigoto positivo y 3 (11,1%) tuvieron factor V heterocigoto positivo. Entonces la presentación clínica es extremadamente variable. En nuestra población, la mutación homocigótica del factor V Leiden y el déficit de AT III fueron los más frecuentes (105).

N°	Título	País	Autor/es	Resultados
22	JAK2V617F mutation prevalence on Chilean adults suffering from primary mesenteric and portal venous thromboses.	Reino Unido	González-Montero, Jaime; Del Valle-Batalla, Lucía; Castillo-Astorga, Raúl; Marín Valdés, Arnaldo; Conte Lanza, Guillermo	De un total de 66 pacientes con trombosis venosa esplácnica (TVS) tuvieron trombofilia hereditaria primaria fue diagnosticada en el 21,6% de esos pacientes, y la más común la trombofilia asociada con TSV fue la deficiencia de proteína C (7%) y mutación del factor V Leiden (7%) (106).

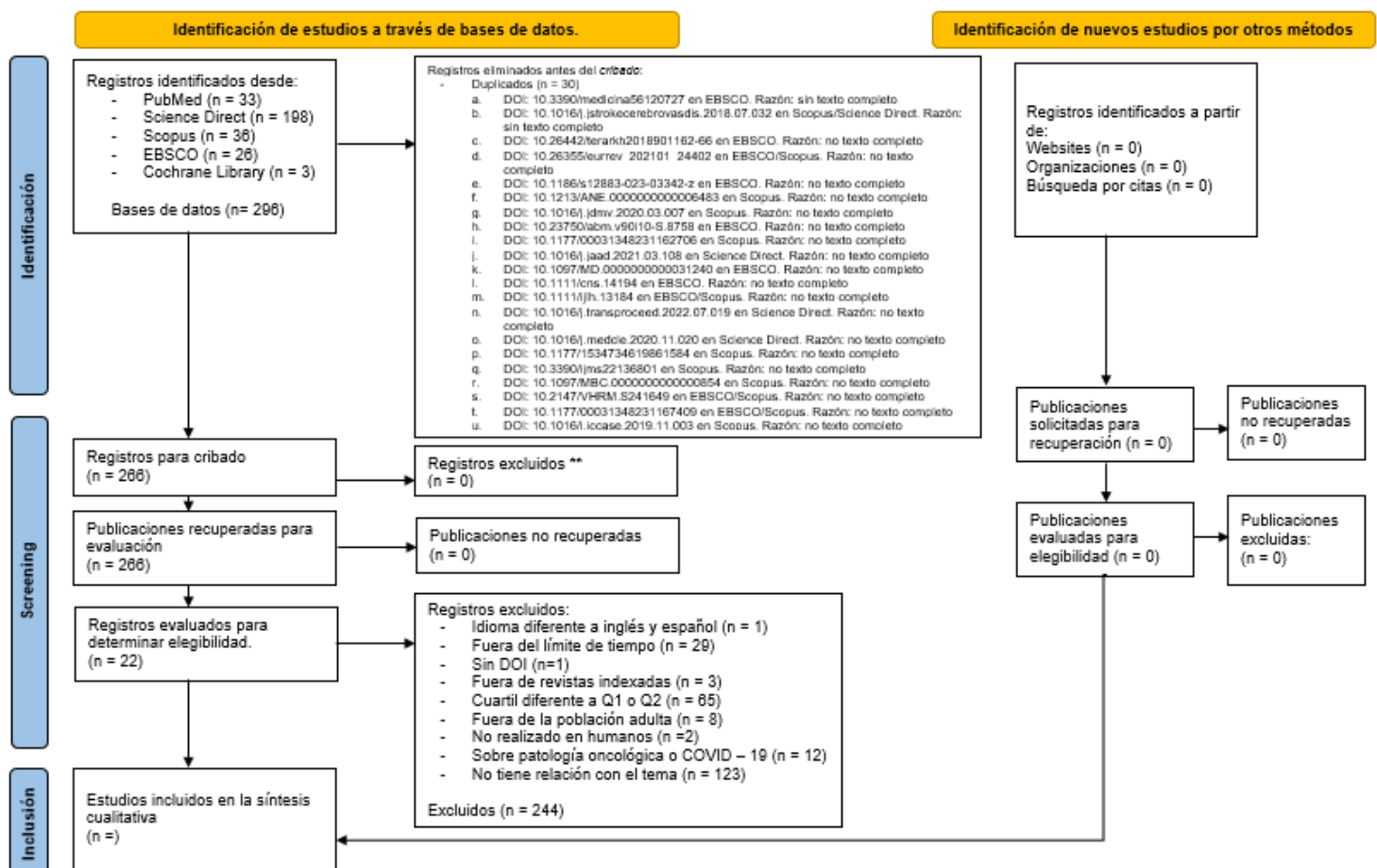
Fuente: Matriz de Extracción de Datos

Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

5.1.5 Diagrama de flujo para la selección de literatura de acuerdo con la declaración PRISMA.

En esta sección, se presenta el esquema de flujo que detalla exhaustivamente el procedimiento de identificación, cribado y selección de los documentos científicos publicados en las plataformas digitales (PubMed, Science Direct, EBSCO, Cochrane Library, Scopus) con el propósito de su incorporación en la presente Revisión Sistemática de la Literatura. Este protocolo nos permitió alcanzar de manera exitosa el segundo objetivo de nuestro estudio de investigación. (71) (Ver Anexo C)

Figura 4 Diagrama de flujo para la selección de literatura de acuerdo a declaración Prisma, editado en base a las necesidades de la investigación.



Fuente: Matriz de Extracción de Datos
Elaborado por: Enderica O. Tacuri Peña P.

Capítulo VI

6.1 Discusión

La presente Revisión Sistemática de la Literatura destaca la prevalencia y diversidad de trombofilias en pacientes con eventos trombóticos, como tromboembolismo venoso (TEV) y eventos cerebrovasculares, específicamente accidente cerebrovascular (ACV) y eventos isquémicos transitorios (EIT), entre otros; así como descripciones del abordaje diagnóstico para cada una. La trombofilia hereditaria, caracterizada por alteraciones genéticas que predisponen a la formación de trombos, ha sido objeto de análisis en varios contextos clínicos.

Los artículos aquí recopilados de Estados Unidos, Nueva Zelanda y Europa, representados, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido son analizados en base a una estadística descriptiva, siendo en total 22. Siendo los de Europa los países con más publicaciones en el tema, 15 en total, destacando un mayor interés. Además, se incluyeron 5 artículos de Estados Unidos y 2 de Nueva Zelanda.

Dentro de la extracción de la evidencia científica, cinco artículos de origen estadounidense abordan diversas prevalencias de trombofilias hereditarias en distintas poblaciones y enfermedades trombóticas, la trombofilia Factor V de Leiden es predominante, seguida por la protrombina G20102A, la deficiencia de proteína C, S y finalmente la Antitrombina (AT), con un grado relevancia mediado por una revisión sistemática y un metaanálisis, siendo el año interés investigativo, 2023. Ma et al. en 2019 de Estados Unidos (85) informa mayor prevalencia de FVL, en pacientes con cirrosis que desarrollaron trombosis de la vena porta. Además, ser portador de Factor V de Leiden, protrombina y tener una puntuación de riesgo poligénico alto según el estudio de Lo Faro et al. en 2023 de Estados Unidos (87), confiere mayor riesgo de tromboembolismo venoso en los primeros 2 años de uso de anticonceptivos orales. Acosta - Mérida et al. en 2023 (86) sugiere que pacientes con protrombina y mutación del factor V Leiden tienen mayor propensión a sufrir trombosis venosas recurrentes en localizaciones inusuales y a una edad temprana.

En relación con la deficiencia de proteínas C y S, Acosta - Mérida et al. (86) destaca que en casos de trombosis de la vena mesentérica (TVM), los trastornos trombofílicos más comunes son la deficiencia de proteínas C y S, seguidas por la mutación del factor V Leiden. Respecto a la presencia de antitrombina, el estudio de Zhu et al. en 2023 de Estados Unidos (88) resalta que la prevalencia de AT en la población con tromboembolismo venoso (TEV) es la más baja después de la proteína C y proteína S. No obstante, aunque existe asociación entre la hipercoagulabilidad mediada por trombofilias y eventos trombóticos, los resultados del

embarazo, no tienen una correlación directa significativa entre los resultados obstétricos adversos y las trombofilias hereditarias como se presenta en un estudio del 2019, realizado por Fernández et al (89).

En el manejo de los pacientes, Acosta - Mérida et al (86) propone un cribado sistemático de trombofilia y considerar tratamiento anticoagulante de por vida debido a la elevada mortalidad asociada al mayor riesgo de infarto intestinal y recurrencia de trombosis venosa mesentérica (TVM) vinculada con trombofilia. Este enfoque es respaldado por Zhu et al en 2023, (88) quien señala que la deficiencia congénita de anticoagulantes (PC, PS y AT) se identifica por actividad anticoagulante reducida o alteraciones genéticas, y sugiere repetir pruebas cuantitativas al menos dos veces para excluir factores adquiridos. En los artículos de estos autores, no se encuentran diferencias sustanciales en el abordaje de las trombofilias.

Los artículos estadounidenses publicados se encuentran limitados por la disponibilidad de estudios publicados (85), la inclusión de poblaciones europeas de raza blanca (87), los datos derivados de los estudios seleccionados tienen diferentes diseños y metodologías de validación (88) y se usa un pequeño tamaño muestral (89). En las implicaciones, resalta la presencia de una evaluación fármaco-económica del impacto de introducir un cribado global antes de comenzar con los AO (87). Además, se menciona como aporte, que con el uso de datos genéticos y clínicos de un grupo de mujeres se puede explicar si tienen un mayor riesgo de desarrollar TEV cuando usan AO al ser o no ser portadoras de variantes FVL y PTM (87).

En el caso de Nueva Zelanda no se evidencia una tendencia específica en trombofilias, además se cuenta únicamente 2 artículos del año 2020. Dentro del primer artículo es objeto de estudio un grupo familiar, donde resalta la presencia de FVL, que fue identificado debido a antecedentes de trombosis venosa con abortos espontáneos recurrentes inexplicables, este fue realizado por Khalife et al. en 2020 (90). Sumando a esto, el segundo artículo, según Obaid et al (91) que hay una relación entre embolismo pulmonar (EP) y trombofilia hereditaria, siendo la más prevalente deficiencia de proteína S, proteína C y antitrombina II, dentro de los cuales la principal complicación fue la hipertensión pulmonar ($p = 0,009$).

Los artículos neozelandeses publicados limitan sus investigaciones por el número pequeño de muestras (88),(89). Los aportes e implicaciones encontrados en Nueva Zelanda definen que con la detección temprana de defectos trombofílicos junto con otros factores de riesgo no provocados, se podría reducir el riesgo de TEV en individuos de alto riesgo (91).

En los países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido la trombofilia clásica más investigada fue Factor V de Leiden (FVL), destacando en grado de relevancia

investigativa el uso de dos Revisiones Sistemáticas y un Ensayo Controlado Aleatorizado. En relación al interés por años de publicación se evidencia un aumento creciente destacando a el 2023 con el mayor número de publicaciones.

En los países de Europa, tenemos un total de 15 artículos que se incluyeron para el análisis, estos presentan en su totalidad una asociación entre trombofilias hereditarias y enfermedades trombóticas variadas, como accidente cerebrovascular, patología obstétrica, variaciones de trombosis en órganos sólidos y en deportistas de alto rendimiento. Como lo expone Gavva et al. en 2018, Reino Unido (97) qué evidencia relación entre los pacientes con accidente cerebrovascular tiene trombofilia hereditaria, paralelo a los resultados de González-Montero et al. en 2022, Reino Unido (106) donde se comprobó una asociación entre trombofilias e hipertensión craneal después de la TVC.

En cuanto a patología trombótica en el embarazo, Goldman-Mazur et al. en 2019, Reino Unido (96) anunció una tasa de positividad más alta de trombofilia en mujeres después de un TEV durante el embarazo/parto, compartiendo similares resultados el estudio Fabregues et al. en 2019 Irlanda (93) alude a que el riesgo de tromboembolia venosa en el embarazo es latente y que además nos presenta que según el tipo de trombofilia hereditaria es mayor para el Factor V Leiden específicamente homocigosis.

Sobre trombosis venosa esplácnica, la trombofilia hereditaria primaria y la más común fue la deficiencia de proteínas C y FVL. Según Hilberg et al. en 2021, Alemania (92) en deportistas con trombosis venosa profunda, el Factor V de Leiden se presentó en extremidades superiores e inferiores, principalmente en atletas de fuerza masculinos y jugadores de deportes de pelota, la TVP de las extremidades inferiores se localizó en la parte inferior de la pierna/rodilla. Y además otra asociación entre trombofilia y enfermedad trombótica se presenta por Stepien et al. en 2023, Irlanda (94) donde la trombofilia hereditaria se asoció a pacientes con MINOCA y con ACV criptogénico ($p = 0,17$). Todos los pacientes con FVL y protrombina G20210A mutación eran heterocigotos, que fueron las más frecuentes.

En relación al abordaje diagnóstico, los criterios de realización de los estudios de trombofilia hereditaria presentados por Fabregues et al. (93) son presencia de antecedentes de trombofilia hereditaria, antecedentes personales de TEV, antecedentes familiares de una trombofilia hereditaria diagnosticada, MFIU, RCIU grave o patología placentaria grave. Razonamiento compartido por Vrotniakaitė-Bajercienė et al. en 2023, Reino Unido (100) que plantea realizarlas en caso de TEV en localizaciones comunes y pacientes <50 años con TEV no provocada o provocada con factor de riesgo persistente menor o comorbilidad. En TEV en

localizaciones no comunes más tromboembolismo arterial inexplicado, pacientes <50 años en presencia de defecto septal cardíaco, morbilidad relacionada con el embarazo y pacientes asintomáticas <40 años con antecedentes familiares de TEV o trombofilia hereditaria en un familiar de 1er grado. Aunque, Quenby et al. 2023, Reino Unido (101) extrapolan sus hallazgos, y desaconsejan el cribado de trombofilia hereditaria en mujeres con pérdida recurrente del embarazo.

En consideración a la detección de los distintos tipos de trombofilias Goldman-Mazur Sarah et al (98) presenta que las mutaciones FVL se determinaron mediante PCR en tiempo real con el uso de ensayos de genotipado TaqMan, la actividad de PC en plasma se cuantificó mediante un ensayo cromogénico definiendo su deficiente actividad como <70%. Los niveles de PS se midieron mediante un ensayo inmunoturbidimétrico y la deficiencia fue definida con niveles de < 60% para mujeres y < 67% para hombres, punto de vista compartido por Fabregues et al. (93), Rojnuckarin et al. en 2019, Reino Unido (102) y Kruijt et al. 2022 de Reino Unido (99), en este último la ambigüedad de la medición para AT y sugiere para está, el uso de proteínas de próxima generación mediante espectrometría de masas directamente. Sin embargo, Gavva C et al. (97) menciona que las pruebas de trombofilia en pacientes hospitalizados agudos rara vez impactaron el manejo clínico de los pacientes ingresados con un accidente cerebrovascular o AIT.

En los países antes especificados se encontraban limitados por la escasez de datos disponibles dificultando la extrapolación de los resultados a otros grupos étnicos (90). La necesidad de un seguimiento más prolongado (102), (104). Las implicaciones de los artículos publicados señalan que el cribado y el asesoramiento representan una estrategia económicamente favorable. También señala el aporte de la necesidad de realizar pruebas a pacientes de edad avanzada, si está indicado, y a los pacientes con TEV provocada y antecedentes familiares positivos de TEV (98).

En los artículos publicados incluidos en la Revisión Sistemática de la Literatura se ordena por prioridad de investigación de trombofilias clásicas a Factor V Leiden en todas las regiones. Los años de publicación entre los países de Europa: Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos y Reino Unido fueron incrementando a diferencia de Estados Unidos y Nueva Zelanda donde se encontraron solo intereses puntuales en 2019, 2020 y 2023. Los estudios de cohorte retrospectivo están presentes con mayor todas las regiones, pero se destacan a 1 metaanálisis y 3 revisiones sistemáticas y 1 Ensayo Controlado Aleatorizado Estados Unidos y países de Europa antes mencionados.

Los países europeos, Estados Unidos y Nueva Zelanda comparten la prevalencia del Factor V de Leiden (FVL) como la trombofilia hereditaria principal. Sin embargo, otras trombofilias como la protrombina G20102A, el déficit de antitrombina, el déficit de proteína C y el déficit de proteína S también se manifiestan, aunque en menor proporción. Se destaca que la deficiencia de proteína S tiene la menor prevalencia entre las trombofilias en los países europeos, mientras que el déficit de antitrombina es menos prevalente en Estados Unidos. Se destaca la identificación de trombofilias hereditarias en entornos familiares en Nueva Zelanda y los países europeos, con impacto clínico diverso en varios miembros. Contrariamente, en Estados Unidos no se han reportado casos relacionados. La relación entre las trombofilias hereditarias y enfermedades trombóticas es evidente en todos los artículos incluidos, aunque en EE. UU. se observan patologías trombóticas, especialmente tromboembolismo venoso, con énfasis en trombosis de la vena porta y vena mesentérica. Aunque en EE. UU. no se ha establecido una correlación directa significativa entre las trombofilias hereditarias y resultados obstétricos adversos, en Nueva Zelanda y Europa se ha identificado claramente esta relación en investigaciones gineco obstétricas.

Las recomendaciones para el cribado de trombofilias hereditarias varían en la especificidad de los estudios entre países europeos, Estados Unidos y Nueva Zelanda, resaltando la asociación de pruebas en individuos con clínica trombótica y factores de riesgo en la edad adulta. En EE. UU., se desaconseja el cribado en patologías gineco obstétricas, pero se reconoce su utilidad, sugiriendo repeticiones cuantitativas en otras patologías trombóticas, excluyendo factores adquiridos. En países europeos, a pesar de costos elevados, se enfatiza la importancia del cribado y su repetición en situaciones de clínica inexplicada.

En cuanto a los exámenes, en la región europea se detallan métodos específicos, recomendando el uso de técnicas moleculares como la PCR en tiempo real para identificar mutaciones del Factor V de Leiden (FVL). Se sugiere la cuantificación de la actividad de proteínas como proteína C, proteína S y antitrombina mediante ensayos específicos. Se destaca la ambigüedad en la medición de antitrombina, proponiendo el uso de proteínas de próxima generación mediante espectrometría de masas. La actividad deficiente de proteína C se define con un umbral <70%, mientras que los niveles de proteína S se definen con valores <60%.

6.2 Limitaciones

Durante la realización de la presente Revisión Sistemática de la Literatura un desafío significativo fue el acceso a los artículos, ya que la mayoría, 12 en total, presentaban costos que resultaban inaccesibles para los investigadores. Para abordar esta limitación, la Universidad de Cuenca brindó respaldo mediante la herramienta ClinicalKey, permitiendo un acceso temporal a los artículos bajo restricción de pago. Este recurso fue aprovechado de manera oportuna por los investigadores, quienes descargaron y extrajeron los 10 artículos disponibles de evidencia científica a través de esta herramienta. El artículo restante fue adquirido de manera particular por el equipo de investigación.

En segundo lugar, otra limitación notable fue la escasa cantidad de artículos sobre el abordaje diagnóstico de la trombofilia hereditaria en los últimos 5 años en países latinoamericanos. Esto se debió a que la totalidad de los estudios incluidos se centraron en poblaciones de Estados Unidos, Nueva Zelanda y Europa, lo que dificulta la extrapolación de los datos.

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

- De los 22 artículos publicados principalmente del año 2023 con un total de 8, de los cuales 10 son de tipo estudio cohorte retrospectivo. La Trombofilia Hereditaria Clásica con mayor interés de investigación es Factor V de Leiden presente en 17 artículos publicados.
- En total 14 de los 22 artículos se enfocan en la relación de trombofilia hereditaria y tromboembolismo venoso.
- En Estados Unidos, la investigación ha priorizado patologías trombóticas, especialmente la trombosis de la vena porta. Hay una falta evidente de una correlación directa entre trombofilias hereditarias y resultados obstétricos y las recomendaciones resaltan la precaución al realizar cribados específicos en patologías gineco obstétricas, indicando una mayor atención en otras condiciones trombóticas en este país.
- Nueva Zelanda destaca por la identificación de trombofilias hereditarias en entornos familiares, especialmente en casos de trombosis venosa y abortos espontáneos recurrentes. La relación clara entre trombofilias hereditarias y eventos gineco obstétricos resalta la importancia de estas condiciones en la salud reproductiva.
- En los países europeos, la prevalencia de FVL es la predominante, aunque hay una incidencia de proteína S y antitrombina en menor grado. La alta prevalencia de trombofilia en mujeres después de un tromboembolismo venoso durante el embarazo o parto refuerza la conexión entre estas condiciones y eventos obstétricos adversos. Además, subrayan la importancia del cribado y su repetición cuando sea necesaria.

7.2 Recomendaciones

- Los resultados de la presente revisión sistemática servirían para ampliar el conocimiento científico sobre el abordaje diagnóstico de trombofilias hereditarias clásicas en la población adulta.
- El Ministerio de Salud Pública (MSP) podría establecer los factores de riesgo de trombofilias hereditarias clásicas en un abordaje de atención primaria.
- La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca en la cátedra de Hematología podría incluir el tema de la presente Revisión Sistemática de la Literatura, trombofilias hereditarias clásicas, como contenido académico en su malla curricular.
- A los profesionales de la salud, se sugeriría una cuidadosa atención a los exámenes sobre variabilidad genética, debido la alta prevalencia de trombofilia en mujeres post-tromboembolismo venoso durante el embarazo y su destacada asociación con eventos obstétricos adversos.
- A los profesionales médicos podrían realizar a los pacientes que tengan sintomatología y signos clínicos de eventos trombóticos sin ninguna causa adyacente un cribado de trombofilia hereditaria.

Referencias

1. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Lind-Hallden C, Hallden C, Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Review of Hematology*. 1 de septiembre de 2020;13(9):971-81.
2. Neila Calvo S. Estudio de la trombofilia y de los factores de riesgo vascular en pacientes con obstrucción venosa retiniana [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Cantabria; 2017 [citado 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=114964>
3. Guillermo C, Blanco AN, Echenagucia M, García DN, Steffano B, Mérola V, et al. Estudio de trombofilia en Latinoamérica. *Revista Hematología*. 2017;21(1):22-30.
4. Basantes Delgado AC. Comparación de las complicaciones de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en pacientes de cirugía general y traumatología, de 40 a 75 años con factores de riesgo que reciben profilaxis antitrombótica pre-quirúrgica y los que no reciben, en el período de Mayo 2014 a Junio 2014 en el Hospital Eugenio Espejo [Internet] [bachelorThesis]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2014 [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/7282>
5. Echeverry G, Dalton A. Hematologic Disorders. *Anesthesiol Clin*. diciembre de 2018;36(4):553-65.
6. García V, Corral de la Calle J. Estado actual del diagnóstico de los estados trombofílicos. [Internet]. Hospital Universitario Morales Meseguer/Centro Regional de Hemodonación; 2019 [citado 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://doctaforum.com/hematologia48h/2018/resumenes_ponencias/V_Vicente..pdf
7. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Registro Estadístico de Defunciones Generales 2020 [Internet]. 2021 [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/Metodolog%C3%ADa_EDG_2020.pdf
8. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90:44-6.
9. Puruncajas Pila KJ. Déficit de proteína C y S de la coagulación como causa de trombosis recurrente [Internet] [bachelorThesis]. Universidad Técnica de Ambato/Facultad de Ciencias de la Salud/Carrera de Medicina; 2022 [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec:8443/jspui/handle/123456789/35478>
10. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. octubre de 2019;143(10):1281-5.
11. Agrawal N, Kumar S, Puneet, Khanna R, Shukla J, Khanna AK. Resistencia a la proteína C activada en casos de trombosis venosa profunda. *Ann Vasc Surg*. 1 de mayo de 2009;23(3):400-3.
12. Yáñez Castillo PA. Evaluación de las frecuencias de los polimorfismos factor V de leiden (g1691a), factor II protrombina (g20210a), MTHFR c677t, MTHFR a1298c, y PAI-1

- (4g/5g) en una población mestiza residente en el Distrito Metropolitano de Quito [Internet] [bachelorThesis]. Quito: Universidad de las Américas, 2019; 2019 [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/11448>
13. Veintimilla-Morales NG, Aspiazu-Hinostroza K, Prieto-Fuenmayor CF, Veintimilla-Morales NG, Aspiazu-Hinostroza K, Prieto-Fuenmayor CF. Factores congénitos de los trastornos trombóticos arteriales en recién nacidos. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud Salud y Vida*. diciembre de 2022;6(12):4-36.
 14. Sayinalp N, Haznedaroğlu IC, Aksu S, Büyükaşık Y, Göker H, Parlak H, et al. The predictability of factor V Leiden (FV:Q(506)) gene mutation via clotting-based diagnosis of activated protein C resistance. *Clin Appl Thromb Hemost*. julio de 2004;10(3):265-70.
 15. Oger E, Leroyer C, Mercier B, Van Dreden P, Bressollette L, De Saint-Martin L, et al. Assessment of activated protein C resistance using a new and rapid venom-based test: STA Staclot APC-R. *Blood Coagul Fibrinolysis*. junio de 1998;9(4):355-9.
 16. Instituto Nacional de Investigación en Salud, Ministerio de Salud Pública. Líneas de Investigación – INSPI-INSPI/ MSP [Internet]. 2013 [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/lineas-de-investigacion/>
 17. Ramírez LMH. Biblioguías: Guía de recursos para Medicina: ¿Qué es la literatura basada en la evidencia? [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://javeriana.libguides.com/medicina/literatura_evidencia
 18. Ávila J, González A, Salazar M, Amado F, Vincent N, Vargas Del Toro A, et al. Revisión sistemática: el más alto nivel de evidencia. *Ortho-tips*. 1 de enero de 2021;17:217-21.
 19. García OC, Monteagudo CGN, Hurtado LA, Hernández YC, Hernández MC. Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2021;20(2):1-7.
 20. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Memon AA, Svensson PJ, et al. Epidemiology of Familial Aggregation of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. noviembre de 2016;42(8):821-32.
 21. Pública M de S. Manual del Modelo de Atención Integral de Salud - MAIS. 2013 [citado 5 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/12194>
 22. Torres-Martel JM, Bautista-Hernández KM. Trombofilia hereditaria y trombo intracardíaco. *Revista Colombiana de Cardiología*. 1 de mayo de 2018;25(3):238.e1-238.e4.
 23. González-Villalva A, Peña-Díaz A de la, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Rev Fac Med UNAM*. 2020;45-57.
 24. Montagnana M, Lippi G, Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:113-35.
 25. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost*. noviembre de 1996;76(5):651-62.

26. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost.* febrero de 2019;45(1):50-60.
27. Wahed A, Quesada A, Dasgupta A. Chapter 17 - Thrombophilia and their detection. En: Wahed A, Quesada A, Dasgupta A, editores. *Hematology and Coagulation (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 5 de diciembre de 2023]. p. 265-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128149645000176>
28. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 5 de febrero de 2022;23(3):1821.
29. Albagoush SA, Koya S, Chakraborty RK, Schmidt AE. Factor V Leiden Mutation. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/>
30. Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlbäck B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood.* 15 de abril de 1999;93(8):2552-8.
31. Thrombosis Canada [Internet]. 2021 [citado 10 de diciembre de 2024]. Thrombophilia: Factor V Leiden And Prothrombin Gene Mutation. Disponible en: https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2021/09/30.-Thrombophilia-Factor-V-Leiden_14Sept2021.pdf
32. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al. American Society of Hematology 2023 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Thrombophilia Testing. *Blood Advances* [Internet]. 24 de mayo de 2023 [citado 22 de julio de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952923002598>
33. Applegate JS, Gronefeld D. Factor V Leiden: A Case Study. *Radiol Technol.* enero de 2019;90(3):294-9.
34. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis.* 30 de septiembre de 2019;90(10-S):44-6.
35. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(11):885-9.
36. Vayne C, Gruel Y, Pouplard C. Hemostasia: fisiología y principales pruebas de exploración. *EMC - Tratado de Medicina.* 1 de marzo de 2021;25(1):1-10.
37. Momot AP, Nikolaeva MG, Yasafova NN, Zainulina MS, Momot KA, Taranenko IA. <p>Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age</p>. *JBM.* 2 de agosto de 2019;10:255-63.
38. Nikolaeva MG, Momot AP, Zainulina MS, Yasafova NN, Taranenko IA. Pregnancy complications in G20210A mutation carriers associated with high prothrombin activity. *Thrombosis Journal.* 5 de junio de 2021;19(1):41.
39. Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case

Report and Literature Review. J Investig Med High Impact Case Rep. 15 de abril de 2022;10:23247096211058486.

40. Dziadosz M, Baxi LV. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. Blood Coagulation & Fibrinolysis. julio de 2016;27(5):481.
41. Ahmed SA, Hameed SA, Hussen BM, Salihi A. Prevalence of the prothrombin G20210A mutation among ischemic stroke patients. J Cardiovasc Thorac Res. 2020;12(3):227-30.
42. Federici EH, Al-Mondhiry H. High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A. Thrombosis Research. 1 de octubre de 2019;182:75-8.
43. Klarin D, Busenkell E, Judy R, Lynch J, Levin M, Haessler J, et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. Nature Genetics. 2019;51(11):1574-9.
44. Nowak-Göttl U, van Ommen H, Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Thromb Res. abril de 2018;164:75-8.
45. AbdelFattah EB. Prevalence of Thrombophilic Gene Polymorphism (MTHFR C677T) in Egyptian Patients With COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 ene [citado 21 de julio de 2023]. Report No.: NCT05679414. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05679414>
46. John-Olabode SO, Okunade KS, James A, Olorunfemi G, Ajie OI, Osuntoki AA, et al. Prevalence of Factor V Leiden G1691A and Prothrombin G20210A Gene Mutation Among Pregnant Women: Experience from a Multi-Center Study in Nigeria. J Blood Med. 18 de mayo de 2021;12:307-12.
47. Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542222/>
48. A Bauer K. Protein C deficiency - UpToDate [Internet]. 2023 [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/protein-c-deficiency?sectionName=Warfarin-induced%20skin%20necrosis&search=trombofilia%20hereditaria&topicRef=1364&anchor=H13&source=see_link#H6
49. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. N Engl J Med. 15 de mayo de 1986;314(20):1298-304.
50. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Thromb Haemost. mayo de 1995;73(5):876-89.
51. Lind B, Johnsen AH, Thorsen S. Naturally occurring Arg(-1) to His mutation in human protein C leads to aberrant propeptide processing and secretion of dysfunctional protein C. Blood. 15 de abril de 1997;89(8):2807-16.

52. Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, et al. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene. *Pediatr Blood Cancer*. julio de 2017;64(7).
53. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 29 de noviembre de 1990;323(22):1512-6.
54. Minford A, Brandão LR, Othman M, Male C, Abdul-Kadir R, Monagle P, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. julio de 2022;20(7):1735-43.
55. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med*. 15 de octubre de 1987;317(16):991-6.
56. Amiral J, Seghatchian J. Revisiting antithrombin in health and disease, congenital deficiencies and genetic variants, and laboratory studies on α and β forms. *Transfus Apher Sci*. abril de 2018;57(2):291-7.
57. Hong J, Xing J, Li P, Liu M, Zhu J, Li L, et al. Generation of a human iPSC line ZZUNEUI014-A from a patient with antithrombin deficiency caused by mutation in SERPINC1 gene. *Stem Cell Research*. 1 de marzo de 2022;59:102646.
58. Reda S, Müller J, Pavlova A, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pötzsch B, et al. Functional Characterization of Antithrombin Mutations by Monitoring of Thrombin Inhibition Kinetics. *Int J Mol Sci*. 20 de febrero de 2021;22(4):2119.
59. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. enero de 2020;18(1):17-22.
60. Croles FN, Lukens MV, Mulder R, de Maat MPM, Mulder AB, Meijer K. Monitoring of heparins in antithrombin-deficient patients. *Thrombosis Research*. 1 de marzo de 2019;175:8-12.
61. de la Morena-Barrio B, Orlando C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Jochmans K, Corral J. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica*. diciembre de 2019;104(12):2512-8.
62. Chaireti R, Trönnhagen I, Bremme K, Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *J Thromb Haemost*. octubre de 2020;18(10):2582-9.
63. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Mandic V, Miljic P, Mitrovic M, et al. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thrombosis Research*. 1 de enero de 2019;173:12-9.
64. Pascreau T, Auditeau C, Borgel D. Hemostatic defects in congenital disorders of glycosylation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 1 de marzo de 2023;7(3):100142.

65. Bhatti UF, Dhillon NK, Mason R, Wang A, Hashim YM, Barmparas G, et al. Antithrombin III levels in critically ill surgical patients: do they correlate with VTE? *Trauma Surg Acute Care Open*. 1 de junio de 2023;8(1):e001009.
66. Cifuentes R, Padilla J, de la Morena-Barrio ME, de la Morena-Barrio B, Bravo-Pérez C, Garrido-Rodríguez P, et al. Usefulness and Limitations of Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification in Antithrombin Deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2023;24(5):5023.
67. Walker P, Gregg AR. Screening, Testing, or Personalized Medicine: Where do Inherited Thrombophilias Fit Best? *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 1 de marzo de 2010;37(1):87-107.
68. Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH. *J Thromb Haemost*. enero de 2021;19(1):68-74.
69. Henderson R. Protein S Deficiency. Learn about Protein S Deficiency [Internet]. 2016 [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://patient.info/doctor/protein-s-deficiency>
70. Zamora González Y, Urrutia Febles Y, Forrellat Barrios M. Trombosis y su relación con la deficiencia de proteínas C y S. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 10 de diciembre de 2024];36(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892020000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
71. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
72. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. octubre de 2010;135(11):507-11.
73. Morales WGB. Analisis De Prisma Como Metodología Para Revisión Sistemática: Una Aproximación General. *Saúde em Redes*. 8 de julio de 2022;8(sup1):339-60.
74. Delgado-Noguera M. Editorial: David Sackett y la Medicina Basada en la Evidencia. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca*. 1 de diciembre de 2015;17(3):8-9.
75. Ferluga ED, Archer KR, Sathe NA, Krishnaswami S, Klint A, Lindegren ML, et al. Table 5, Levels of evidence (adapted from Sackett) used in Snider review [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132444/table/methods.t4/>
76. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. diciembre de 2014;31(6):705-18.

77. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.* julio de 2011;128(1):305-10.
78. Bristol U of. ROBIS [Internet]. University of Bristol; [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/>
79. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* enero de 2016;69:225-34.
80. Whiting P, Davies P, Savović J, Caldwell D, Churchill R. Evidence to inform the development of ROBIS, a new tool to assess the risk of bias in systematic reviews. 2013.
81. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 12 de octubre de 2016;355:i4919.
82. ROBINS-I tool | Cochrane Methods [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/robins-i>
83. Google Docs [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2024]. ROBINS-E_LAUNCH-VERSION _20jun2023.pdf. Disponible en: https://drive.google.com/file/u/1/d/17xCWqLVi01PljffqkC4yJYJnF7VyGNOn/view?usp=drive_link&usp=embed_facebook
84. Bero L, Chartres N, Diong J, Fabbri A, Ghera D, Lam J, et al. The risk of bias in observational studies of exposures (ROBINS-E) tool: concerns arising from application to observational studies of exposures. *Syst Rev.* 21 de diciembre de 2018;7:242.
85. Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 1 de octubre de 2019;3(4):658-67.
86. Acosta-Mérida MA, Ortiz-López D, Suárez-Cabrera A, Pelloni M, Rahy-Martín AC, Bañolas-Suárez R, et al. Hypercoagulability status, operative mortality, and long-term survival in patients operated on for mesenteric venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 1 de julio de 2023;11(4):731-40.
87. Lo Faro V, Johansson T, Johansson Å. The risk of venous thromboembolism in oral contraceptive users: the role of genetic factors-a prospective cohort study of 240,000 women in the UK Biobank. *Am J Obstet Gynecol.* 19 de septiembre de 2023;S0002-9378(23)00618-X.
88. Zhu XJ, Liu ZY, Wang PW, Wang J, Wen SD, Zhang JX, et al. Congenital thrombophilia in East-Asian venous thromboembolism population: a systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 1 de agosto de 2023;7(6):102157.
89. Fernández Arias M, Mazarico E, Gonzalez A, Muniesa M, Molinet C, Almeida L, et al. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211114.

90. Khalife S, Bissar-Tadmouri N. Inherited Thrombophilia in a Lebanese Family of Four Generations: A Case Report of Recurrent Miscarriage. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:53-6.
91. Obaid M, El-Menyar A, Asim M, Al-Thani H. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Vascular health and risk management.* 9 de marzo de 2020;16:75-85.
92. Hilberg T, Ransmann P, Hagedorn T. Sport and Venous Thromboembolism—Site, Accompanying Features, Symptoms, and Diagnosis. *Deutsches Arzteblatt international.* 19 de marzo de 2021;118(11):181-7.
93. Fabregues F, Antonio García-Velasco J, Llácer J, Requena A, Ángel Checa M, Bellver J, et al. The role of thrombophilias in reproduction: A swot analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 1 de enero de 2023;280:12-21.
94. Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol.* 1 de septiembre de 2019;290:1-6.
95. Wang T, Zhao XJ, Zhu HD, Lu M, Wen B, Ma L. Clinical characteristics, genes identification and follow-up study of a patient with central venous thrombosis from a protein s deficiency pedigree. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):353-61.
96. Liu A, Phair J, Naymagon L. Utility of hereditary thrombophilia testing among patients with lower extremity deep vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 1 de julio de 2022;10(4):841-5.
97. Gavva C, Johnson M, De Simone N, Sarode R. An Audit of Thrombophilia Testing in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The Futility of Testing. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* noviembre de 2018;27(11):3301-5.
98. Goldman-Mazur S, Wypasek E, Karpiński M, Stanisław A, Undas A. High detection rates of antithrombin deficiency and antiphospholipid syndrome in outpatients aged over 50 years using the standardized protocol for thrombophilia screening. *Thrombosis Research.* 1 de abril de 2019;176:67-73.
99. Kruijt M, van der Pol LM, Eikenboom J, Verburg HJ, Cobbaert CM, Ruhaak LR. Unraveling a borderline antithrombin deficiency case with quantitative mass spectrometry. *J Thromb Haemost.* enero de 2022;20(1):145-8.
100. Vrotniakaitė-Bajercienė K, Tritschler T, Jalowiec KA, Broughton H, Schmidli F, Schneider JS, et al. Adherence to thrombophilia testing guidelines and its influence on anticoagulation therapy: A single-center cross-sectional study. *Thrombosis Research.* 1 de marzo de 2023;223:87-94.
101. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 1 de julio de 2023;402(10395):54-61.

102. Rojnuckarin P, Settapiboon R, Akkawat B, Teocharoen S, Suksusut A, Uaprasert N. Natural anticoagulant deficiencies in Thais: A population-based study. *Thrombosis Research*. 1 de junio de 2019;178:7-11.
103. Pires GS, Ribeiro DD, Oliveira JAQ, Freitas LC, Vaez R, Annichino-Bizzacchi JM, et al. Risk factors associated with recurrent venous thromboembolism after a first cerebral venous thrombosis event: A cohort study. *Thrombosis Research*. 1 de junio de 2019;178:85-90.
104. Wei H, Jiang H, Zhou Y, Liu L, Zhou C, Ji X. Intracranial hypertension after cerebral venous thrombosis-Risk factors and outcomes. *CNS neuroscience & therapeutics*. septiembre de 2023;29(9):2540-7.
105. Aboul fotouh AM, Helmy SM, Mourad HS, Abdelbaky HA, Hatem G. Clinical, radiological profile and prognostic role of transcranial color-coded duplex in cerebral venous thrombosis: a case-control study. *BMC Neurology*. 7 de agosto de 2023;23(1):295.
106. González-Montero J, Del Valle-Batalla L, Castillo-Astorga R, Marín Valdés A, Conte Lanza G. JAK2V617F mutation prevalence on Chilean adults suffering from primary mesenteric and portal venous thromboses. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(3):331-4.

Anexos

Anexo A. Matriz de extracción de extracción de datos ad Hoc

N°	DOI	TÍTULO	AUTORES	AÑO DE PUBLICACIÓN	IDIOMA	REVISTA	PAIS	TIPO DE ARTICULO	INDEXACIÓN	NIVEL DE IMPACTO/ INDICE H	CUARTIL	POBLACIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS	OBSERVACIONES
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															

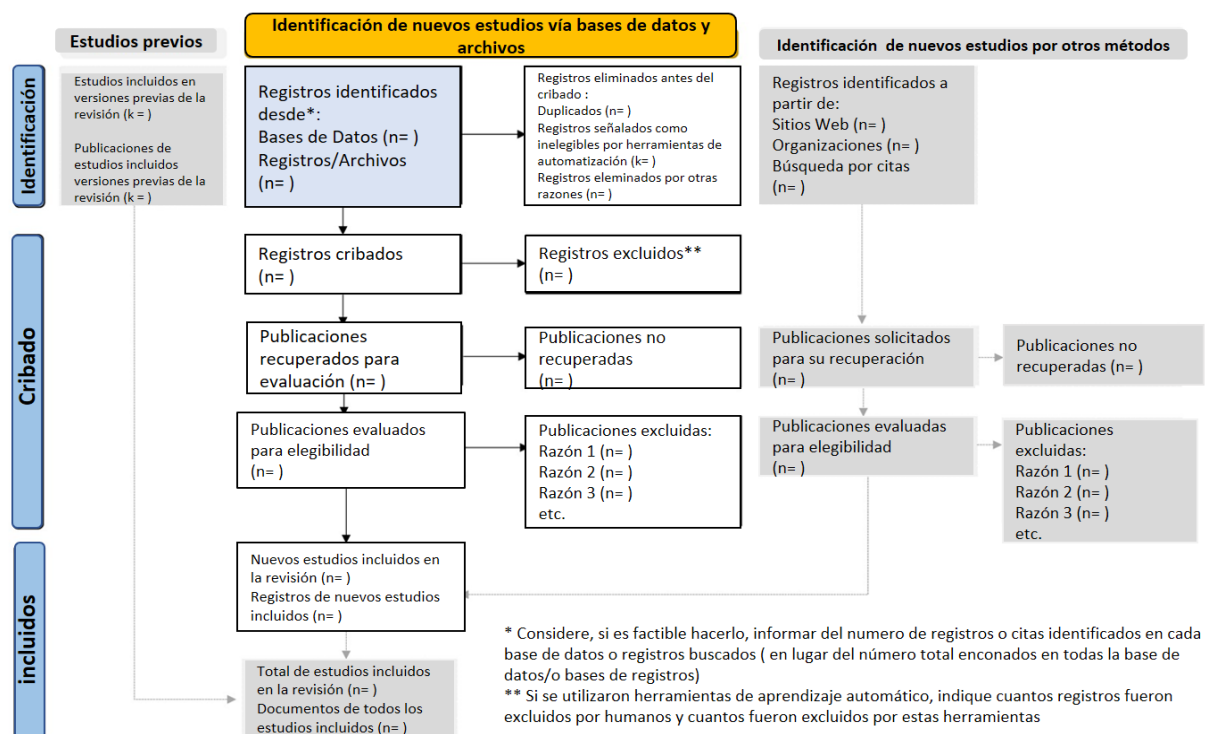
Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

Anexo B. Matriz de caracterización de estudio

DOI	AÑO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	PAIS	Tipos de Trombofilias	Nivel de Evidencia según Sackett	Tipo de Estudio	Riesgo Sesgos según ROBIS *	Riesgo de Sesgos según ROBINS E **	Riesgo Sesgos según ROBINS I ***
									-

Elaborado por: Enderica O., Tacuri P.

Anexo C. Diagrama de flujo para la selección de literatura de acuerdo con la declaración PRISMA.



Fuente: Page MJ et al. (71)

Anexo D: Clasificación Sackett

GR	NE	Terapia, prevención, etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Estudios económicos
A	1a	RS de EC con AA	RS con homogeneidad y Meta-análisis de estudios de cohortes concurrentes	RS de estudios de diagnóstico nivel 1	RS de estudios económicos nivel 1
	1b	EC con AA e intervalo de confianza estrecho	Estudio individual de cohortes concurrente con seguimiento superior del 80% de la cohorte	Comparación independiente y enmascarada de un espectro de pacientes consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Análisis que compara los desenlaces posibles contra una medida de costos. Incluye un análisis de sensibilidad
B	2a	RS de estudios de cohortes	RS de estudios de cohortes históricas	RS de estudios de diagnósticos de nivel mayor que 1	RS de estudios económicos de nivel mayor que 1
	2b	Estudios de cohortes individuales. EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas	Comparación independiente y enmascarada de pacientes no consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Comparación de un número limitado de desenlaces contra una medida de costo. Incluye análisis de sensibilidad
	3a	RS con homogeneidad de estudios de casos y controles			
	3b	Estudio de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o carentes de un estándar de referencia	Análisis sin una medida exacta de costo, con análisis de sensibilidad
C	4	Serie de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad	Serie de casos. Estudios de cohortes de mala calidad	Estudios de casos y controles sin la aplicación de un estándar de referencia	Estudio sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en investigación económica

AA: Asignación aleatoria.

Fuente: Ferluga ED et al (75)

Anexo E: Herramientas ROBIS

Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/NI

Concerns regarding specification of study eligibility criteria LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/NI

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/PY/PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

Fuente: Bristol U (78)

Anexo F: Herramienta ROBINS E

Domains	Jenwitheesuk et al	Gupta et al	Vudiniabola et al
Risk of bias due to confounding			
Risk of bias arising from measurement of exposure			
Risk of bias in selection of participants			
Risk of bias due to post-exposure intervention			
Risk of bias due to missing data			
Risk of bias arising from measurement of outcome			
Risk of bias in selection of reported result			
Judgment			

Critical risk of bias	
Serious risk of bias	
Low risk of bias	

Fuente: Cochrane Methods (82)

Anexo G: Herramienta ROBINS I

Table 1 Bias domains included in ROBINS-I	
Domain	Explanation
Pre-intervention	Risk of bias assessment is mainly distinct from assessments of randomised trials
Bias due to confounding	Baseline confounding occurs when one or more prognostic variables (factors that predict the outcome of interest) also predicts the intervention received at baseline ROBINS-I can also address time-varying confounding, which occurs when individuals switch between the interventions being compared and when post-baseline prognostic factors affect the intervention received after baseline
Bias in selection of participants into the study	When exclusion of some eligible participants, or the initial follow-up time of some participants, or some outcome events is related to both intervention and outcome, there will be an association between interventions and outcome even if the effects of the interventions are identical This form of selection bias is distinct from confounding—A specific example is bias due to the inclusion of prevalent users, rather than new users, of an intervention
At intervention	Risk of bias assessment is mainly distinct from assessments of randomised trials
Bias in classification of interventions	Bias introduced by either differential or non-differential misclassification of intervention status Non-differential misclassification is unrelated to the outcome and will usually bias the estimated effect of intervention towards the null Differential misclassification occurs when misclassification of intervention status is related to the outcome or the risk of the outcome, and is likely to lead to bias
Post-intervention	Risk of bias assessment has substantial overlap with assessments of randomised trials
Bias due to deviations from intended interventions	Bias that arises when there are systematic differences between experimental intervention and comparator groups in the care provided, which represent a deviation from the intended intervention(s) Assessment of bias in this domain will depend on the type of effect of interest (either the effect of assignment to intervention or the effect of starting and adhering to intervention).
Bias due to missing data	Bias that arises when later follow-up is missing for individuals initially included and followed (such as differential loss to follow-up that is affected by prognostic factors); bias due to exclusion of individuals with missing information about intervention status or other variables such as confounders
Bias in measurement of outcomes	Bias introduced by either differential or non-differential errors in measurement of outcome data. Such bias can arise when outcome assessors are aware of intervention status, if different methods are used to assess outcomes in different intervention groups, or if measurement errors are related to intervention status or effects
Bias in selection of the reported result	Selective reporting of results in a way that depends on the findings and prevents the estimate from being included in a meta-analysis (or other synthesis)

Fuente: Bero L et al (84)

Anexo F: Abreviaturas

AO: anticonceptivos orales.

AOC: anticonceptivos orales combinados.

aPC: actividad de la proteína C.

aPTT: tromboplastina parcial activado inicial.

AT: antitrombina.

CID: coagulación intravascular diseminada.

EP: embolia pulmonar.

EP: embolismo pulmonar.

FT: factor tisular.

FVL: Factor V de Leiden.

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos.

ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

MAIS: Manual del Modelo de Atención Integral de Salud.

MFIU: muerte fetal intrauterina.

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

PC: proteína C.

PCA: Resistencia del factor V a la proteína C activada.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PE: preeclampsia.

PNH: hemoglobinuria paroxística nocturna.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

PROC: proteasa C.

PRS: marcador de riesgo poligénico.

PS: proteína S.

PTM: Protrombina G20210A.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

SAF: síndrome antifosfolípido.

TEV: Tromboembolismo Venoso.

TH: trombofilia hereditaria.

TVeP: trombosis de vena porta.

TVM: trombosis venosa mesentérica.

TVP: trombosis venosa profunda.

TVS: trombosis venosa esplácnica.

