
Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

Case report on hereditary thrombophilias in medical care. Case study

Fecha de presentación: 18/05/2022, Fecha de Aceptación: 11/08/2022, Fecha de publicación: 01/09/2022



Edilio Silva Velasco¹

E-mail: ediliosv71@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8617-7397>

Maikel López Aballe¹

E-mail: maikelopezaballe@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2110-7010>

Yamaisy Mayedo Núñez²

E-mail: yamaisy@infomed.sld.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0346-7912>

¹Hospital General Universitario "Vladimir Ilich. Lenin". Holguín. Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba

Cita sugerida (APA, séptima edición).

Silva-Velasco, E., López-Aballe, M., & Mayedo-Núñez, Y. (2022). Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso. *Revista Ciencia & Sociedad* 2(3), 194-205.

RESUMEN

El presente estudio de caso tiene como objetivo realizar la descripción clínica y diagnóstico de trombofilias hereditarias de una paciente del servicio de Medicina del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin" de la provincia de Holguín en Cuba, en el año 2021. Para su cumplimiento se empleó la revisión del expediente clínico y el método clínico, así como los métodos de la investigación científica: revisión bibliográfica, análisis de contenido y analítico-sintético. Se significa que las trombofilias hereditarias son un grupo de enfermedades infrecuentes, de una clínica solapada y de difícil diagnóstico en nuestro medio, donde el método clínico juega un papel fundamental en su detección. El tratamiento aplicado según el protocolo nacional sobre las trombofilias con mutación de los factores II, V y XIII mediante anticoagulantes: Warfarina sódica de 2 mg y nadroparina de 0.6 mg permitió la resolución total del cuadro clínico.

Palabras claves: Enfermedad hereditaria, hipercoagulabilidad, trombosis, método clínico

ABSTRACT

The objective of this case study is to carry out the clinical description and diagnosis of hereditary thrombophilia in a patient of the Medicine service of the General University Hospital "Vladimir Ilich Lenin" of the province of Holguín in Cuba, in the year 2021. For its fulfillment, used the review of the clinical file and the clinical method, as well as the methods of scientific research: bibliographic review, content analysis and analytical-synthetic. It means that hereditary thrombophilias are a group of infrequent diseases, with overlapping clinics and difficult diagnosis in our environment, where the clinical method plays a fundamental role in their detection. The treatment applied according to the national protocol on thrombophilias with mutation of factors II, V and XIII by means of anticoagulants: warfarin sodium 2 mg and nadroparin 0.6 mg allowed the complete resolution of the clinical picture.

Keywords: Hair disease, hypercoagulability, thrombosis, clinical method

INTRODUCCIÓN

La trombofilia es la alteración de la coagulación, congénita o adquirido que predispone al desarrollo de trombosis (Schafer, 2017; Vargas Ruiz, 2019). Esta dolencia está asociada con el aumento del riesgo de trombosis o de recurrir en ella (Lim & Moll, 2015). Según Noroña Calvachi (2015):

A la trombofilia se la ha definido como un desorden de la coagulación que aumenta la predisposición a la formación de coágulos incrementando de forma significativa la morbilidad y mortalidad descrita a inicios de los años 60 cuando se presentaron trombosis venosas profundas con amplio componente familiar, manifestándose como causa al menos 250 mutaciones de la Antitrombina, trombofilia descrita por primera vez (p.1).

Esta entidad está asociada a diversos factores entre ellos la edad y la herencia familiar, así como al estado de heterocigoto u homocigoto que desencadenan en cuadros de trombosis venosa y trombosis arterial (Burnett, 2013). Su tratamiento se basa en la anticoagulación convencional aplicada por un periodo comprendido entre tres a seis meses (Pabinger et al., 2012).

Las trombofilias congénitas más comunes son "las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S, el factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina (G20210A), y las mutaciones de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)" (Cruz Hernández & Cruz Hernández, 2021, p. 1).

Para el control de la hemostasia se necesita lograr el equilibrio de la función de las plaquetas, del sistema vascular, el sistema de coagulación y fibrinólisis (Martínez Hechevarría et al., 2017; Alonso Mariño & Alonso Mariño, 2018; Cruz García et al., 2021).

Este desorden de la hemostasia es de poca ocurrencia en nuestro medio y de difícil diagnóstico en ocasiones por las diferentes manifestaciones clínicas que presenta; razón por la cual los autores de este trabajo se motivaron para la presentación de un caso clínico, siendo el objetivo de esta investigación describir la clínica y diagnóstico de trombofilias hereditarias de una paciente del servicio de medicina del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin" en el año 2021.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La trombofilia, como alteración de la hemostasia predispone a fenómenos tromboembólicos, es congénita cuando está presente a nivel familiar y se debe a una alteración cualitativa o cuantitativa de proteínas de la coagulación específicas que inducen el estado protrombótico.

Sobre esta dolencia se han realizado diversas investigaciones entre las cuales, por el interés de este estudio, se pueden citar las desarrolladas por: Kim y Lewis (2016), Castañeda Gaxiola et al. (2017), Alonso Mariño y Alonso Mariño (2018), Oprea (2018), Flores Sandi (2019), Cruz García et al. (2021) y Martínez Sánchez et al. (2021), quienes han profundizado en la clínica y diagnóstico de trombofilias hereditarias, así como en el manejo de los pacientes portadores de trombofilia congénita; aportaciones que se analizarán en el transcurso de este trabajo.

Las trombofilias hereditarias se clasifican en dos categorías, las mutaciones de pérdida de función (deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S) y mutaciones de ganancia de función (mutación del gen de la protrombina, mutación MTHFR, factores VII, VIII, XI, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, mutación del factor IX Padua y factor V Leiden (Castañeda Gaxiola et al., 2017; Oprea, 2018; Cruz García et al., 2021).

Los factores hereditarios mencionados se encuentran aproximadamente entre el 40% y 60% de las causas de trombofilia. Varias de ellas han sido reconocidas sólo en los últimos años, por lo que se presume que nuevos factores hereditarios de riesgo se sumarán en el futuro (Di Minno et al. 2015; Martínez Sánchez et al., 2021). Así vemos que, a la deficiencia de antitrombina descrita hace 60 años, 20 años después, en los años ochenta, se sumaron las de las proteínas C y S.

Sin embargo, la relevancia clínica de todas estas anomalías era limitada, pues se asociaban con menos del 5% de los episodios trombóticos venosos diagnosticados (Alonso Mariño & Alonso Mariño, 2018).

Detectar la predisposición que presentan estos pacientes permite adecuar el tratamiento del episodio trombótico y prevenir los episodios a repetición, disminuyendo el riesgo de morbilidad con secuelas invalidantes e incluso eventual mortalidad.

Las manifestaciones clínicas son ampliamente variadas y están muy relacionadas con la edad de presentación, factores de riesgo asociados, estado de heterocigoto u homocigoto de la enfermedad que finalmente dan lugar a cuadros de trombosis venosa y en algunos trombosis arterial como cuadro inicial, en muchas ocasiones en territorios "no usuales" como el seno venoso sagital, venas mesentéricas, vena portal y vena renal, entre otras, que pueden ser manejados apropiadamente con anticoagulación convencional.

Se debe sospechar una predisposición hereditaria cuando la trombosis ocurre en edad temprana (antes de los 40 a 50 años), es idiopática o recurrente, afecta un sitio inusual (cerebro, retina y venas mesentéricas), es desencadenada por embarazo, terapia de reemplazo hormonal estrogénica o contracepción hormonal, y por herencia familiar (Guzmán León, 2017; Bisset, 2021).

La incidencia real de la trombofilia primaria no se conoce bien, puesto que aún no se establecen todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis y que aun en un mismo país existen resultados diferentes. Sin embargo, se ha estimado una incidencia aproximada en la población general de 1:2 500 a 1:5 000.

De las trombofilias primarias las deficiencias de AT, PC y PS se estima en menos del 15%; de estas deficiencias es más frecuente la de PC, con una estimación de 1:500, en comparación a la deficiencia de AT de 1:5 000. Por otra parte, la causa más frecuente de trombofilia

Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

primaria, la RPCa, se estima en una incidencia entre el 3% al 7% en población caucásica y se presenta en aproximadamente en el 50% de los casos de trombosis.

De forma específica, la frecuencia de la deficiencia asintomática heterocigota de antitrombina en la población general puede ser de 1:350. Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de estas personas presentan mutaciones silentes y nunca sufren manifestaciones trombóticas. La frecuencia de la deficiencia sintomática de antitrombina en la población general se ha estimado entre 1:2.000 a 1:3.000.

METODOLOGÍA

Esta investigación responde a un estudio de caso de una paciente de trombofilias hereditarias del servicio de Medicina del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin" de la provincia de Holguín en Cuba, en el año 2021.

En su realización se utilizó el método clínico y la revisión de la historia clínica, así como los métodos de la investigación científica revisión bibliográfica, análisis de contenido y analítico-sintético.

Mediante el método clínico y la revisión de la historia clínica se describió el cuadro clínico de la paciente. La revisión bibliográfica, el análisis de contenido y el analítico-sintético facilitaron el examen, interpretación, cotejo y resumen de los textos especializados sobre la entidad de estudio encontrados en los libros, artículos científicos y tesis de grado, recuperados de diversos repositorios nacionales y foráneos (Espinoza, 2020).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Presentación del caso

Este caso de estudio corresponde a una paciente blanca de 40 años de profesión profesora, saludable que hace dos meses presentó inflamación de la cara y enrojecimiento del ojo izquierdo; inicialmente fue tratada con dexametazona 4 mg vía oral por 15 días por el alergólogo, el cuadro empeoró con edema en el cuello y dolor torácico que aumenta con la inspiración, sordo, acompañado de astenia y anorexia. En el examen físico realizado a la paciente al ingreso se constata edema en esclavina y telangetasias y circulación colateral cava-cava.



Figura 1. Foto de la paciente al ingreso

Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

Al realizar los complementarios humorales se obtuvieron los siguientes resultados:

- Hemograma completo: Hb 139 g/l, leucocitos en 8×10^9 litros y diferencial normal Eritrosedimentación:15 mm/h.
- Glucosa sanguínea:5,8 mmol/l
- Creatinina:67 micromol/l
- Fosfatasa alcalina:86 UI/l
- Ácido úrico:203 milimol/l
- Triglicéridos.1,5 micromol/l
- Colesterol.4,9 micromol/l
- Bilirrubina: 6 mmol/l
- TGO: 14 U/l
- Coagulograma mínimo: TC-2 min, TS-4 min, plaquetas 279×10^9 /l
- Ultrasonido abdominal: marcado aumento de la ecogenicidad hepática, no lesión focal en hígado, bazo y páncreas normal, riñones de aspecto normal, no adenopatías intraabdominales.
- Radiografía de tórax: ensanchamiento mediastinal
- Tomografía simple de pulmón: ensanchamiento mediastinal y en proyección tímica imagen heterogénea, iso-hiperdensa, con zonas de densidad grasa en su interior que mide 31 x23 mm.

Derivado de los exámenes realizados se interpreta la existencia de un tumor tímico versus linfoma no Hodgkin; pero ante la duda diagnóstica es remitida al Instituto de Hematología, donde fue ingresada el 19 de mayo de 2021 con un marcado edema en la esclavina, rubicundez, dolor torácico, que se irradiaba al cuello, de intensidad leve, el cual aumentaba durante la inspiración de carácter sordo, imposibilitándole realizar movimientos de éste y se decide repetir tomografía de tórax y abdomen pero contrastada que informa ensanchamiento mediastinal y trombosis de la vena cava superior y tronco venoso braquioesofágico (figuras 2 y 3).



Figura 2. TAC contrastado del tórax señalando área trombótica

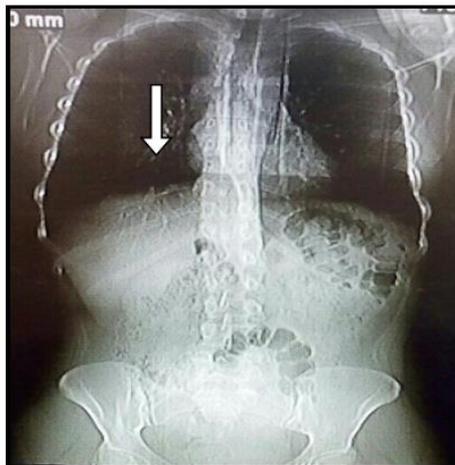


Figura 3. Trombosis del tronco venoso braquiosofágico. (flecha)

Ante la sospecha diagnóstica de una coagulopatía se le indica el panel de trombofilias hereditarias dando como resultado mutación de los factores II, V y XIII homocigóticos para el alelo normal.

Durante la hospitalización presentó cuadro súbito de dolor torácico con lipotimia por lo cual se le indicaron de urgencia Dímero D y Troponinas, resultando estos negativos, y al descartar el tromboembolismo pulmonar, se comenzó tratamiento con anticoagulantes: Warfarina sódica 2 mg y nadroparina 0.6mg con resolución total del cuadro clínico a las dos semanas y por la paciente encontrarse con buen estado general y asintomática se decide su egreso (figura 4).



Figura 4. Foto de la paciente luego del tratamiento con anticoagulantes

Discusión del caso

Entre los estados de hipercoagulabilidad primarios por deficiencia de factores antitrombóticos se encuentran las deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S.

Deficiencia de antitrombina III

Según el estudio realizado por Cruz García et al. (2021), las deficiencias cuantitativas o cualitativas hereditarias de antitrombina III ocasionan un aumento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a la trombosis. La antitrombina III es el principal inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de la coagulación activados, por tanto, su deficiencia causa una actividad no regulada de las proteasas con formación de fibrina.

Para Varga et al. (2008), los pacientes con deficiencia de antitrombina tipo I muestran una concentración plasmática reducida de forma proporcional de antitrombina funcional y antigénica debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. Los pacientes con deficiencia de antitrombina tipo II tienen un antígeno plasmático normal o casi normal asociado a una actividad baja, lo que indica un defecto funcional.

Siguiendo este análisis Goldman et al. (2021) explican que, aunque el patrón de herencia es autosómico dominante, la mayoría de las personas afectadas son heterocigóticas con concentraciones de un 40% a un 60% de los valores normales. Se debe señalar que las formas de deficiencia de antitrombina III homocigóticas son incompatibles con la vida.

Deficiencia de proteína C.

Autores como Varga et al. (2008) y, Borstnar y López (2020) manifiestan que, la deficiencia de proteína C causa una producción no regulada de fibrina debida a la inactivación alterada de los factores VIII a y V a, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación por lo que existen dos formas de deficiencia de proteína C, tipo I en la que un déficit cuantitativo se asocia a una reducción proporcional del antígeno y la actividad de la proteína C y tipo II en el que existen defectos cualitativos de la proteína C asociados a una reducción marcada de la actividad de la proteína C respecto al antígeno.

Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

Sobre este asunto Goldman et al. (2021) postula que, aunque la herencia es autosómica dominante, la mayoría de los afectados son heterocigóticos y los pacientes con deficiencias homocigóticas de proteína C y S pueden presentar una purpura neonatal fulminante.

Deficiencia de proteína S

Por otra parte, Cruz García et al. (2021) sostienen que, la proteína S es el principal co-factor de la proteína C activada (APC) y su deficiencia es similar a la de la proteína C, pues causa una pérdida de la regulación de la generación de fibrina al alterarse la inactivación de los factores VIII a y V a.

A lo que, Martínez Hechevarría et al. (2017) y Goldman et al. (2021) agregan que se ha descrito la deficiencia tipo I (cuantitativa), tipo II (cualitativa) y tipo III caracterizada por una concentración plasmática normal de proteína S total, pero con concentraciones bajas de proteína S libre.

Asimismo, Goldman et al. (2021) y Borstnar y López (2020) Sostienen que los estados de hipercoagulabilidad primarios por aumento de los factores protrombóticos incluyen el factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina G20210A, mutación MTHFR, aumento de factores VII, VIII, XI, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, mutación R338L del factor IX Padua e inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina. Las condiciones más prevalentes son el factor V Leiden, la mutación G20210A y las mutaciones MTHFR.

Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden).

Describen Cruz García et al. (2021), Goldman et al. (2021) y, Borstnar y López (2020), que en la mutación denominada factor V Leiden se sustituye una guanina por una adenina en el nucleótido 1691 (G1691A), que ocasiona la sustitución del aminoácido arginina 504 por glutamina y esto hace que el factor V a no se pueda inactivar por APC. La heterocigosidad para la mutación del factor V Leiden transmitida de forma autosómica aumenta de 5 a 10 veces el riesgo de trombosis, mientras que la homocigosidad lo incrementa en 50 a 100 veces.

Mutación del gen de la protrombina (G20210A)

Por otra parte, Connors (2017), Flores Sandi (2019) relacionan que la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina se ha asociado a un incremento de las concentraciones plasmáticas de protrombina y a un mayor riesgo de trombosis venosa.

A tono con lo anterior, Cruz García et al. (2021) consideran que esta mutación no afecta a la molécula de protrombina, sino que afecta la transcripción de RNA mensajero para la protrombina incrementando su concentración plasmática.

Mutación del gen de la enzima MTHFR

La disminución de la actividad enzimática de MTHFR aumenta los niveles de homocisteína y se ha demostrado que produce descamación del endotelio vascular, activación del factor V, inhibición de la fibrinólisis, interferencia en la activación de la proteína C y de la expresión de la trombomodulina, interferencia en la producción de óxido nítrico y prostaciclina y disminución del activador tisular del plasminógeno (Borstnar & López, 2020; Cruz García et al., 2021).

Los investigadores Srur et al. (2004), Varga et al. (2008), Casas Carbonell et al. (2014) y Noroña Calvachi (2015) opinan que, la mutación C677T del gen de la enzima MTHFR se caracteriza por una modificación del aminoácido citosina por timina en el nucleótido 677, causando daño vascular al interferir en el metabolismo oxidativo endotelial, aumentando la producción de tromboxano y promoviendo la agregación plaquetaria.

Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

La mutación A1298C de MTHFR origina la sustitución de un residuo de alanina por uno de ácido glutámico, lo que genera una proteína con baja actividad enzimática que ocasiona hiperhomocisteinemia, condición que se ha relacionado con trombofilia.

Para Borstnar y López (2020), las deficiencias de antitrombina, proteína C y S son raras, pero se asocian con una tendencia trombofílica severa. Las mutaciones factor *V Leiden* y G20210A son relativamente más comunes, pero se asocian con una tendencia trombofílica menor.

Por su parte, Mannucci y Franchini (2014), Schellong (2014), Martínez Hechevarría et al. (2017), Goldman et al. (2021) y Martínez et al. (2021) sostienen que, de forma general, las deficiencias más frecuentes publicadas en la literatura son la resistencia a la proteína C activada (relacionada con una anomalía molecular del factor *V*) y la mutación G20210A de la protrombina, con una menor incidencia para las deficiencias de antitrombina (actividad cofactora de la heparina) y proteínas C y S.

A juicio de estos autores, lo anterior se asocia generalmente con la aparición de trombosis venosas y con mucha menor frecuencia de trombosis arteriales y su diagnóstico se puede realizar con la reacción de la polimerasa en tiempo real que es una variante optimizada de la convencional que usa sondas de hidrólisis marcadas con fluoróforos para la detección de la mutación.

En el caso de nuestro estudio, el diagnóstico confirmado de la enfermedad en el primer ingreso fue imposible dado el no acceso a los exámenes complementarios, siendo necesaria su remisión a una institución terciaria de atención médica (López, 2021). Es necesario destacar que, ante un cuadro clínico poco específico, el método clínico juega un papel fundamental, como lo fue con esta paciente al diagnosticarse presuntivamente la entidad y ser remitida a una unidad terciaria para iniciar precozmente el tratamiento anticoagulante.

Afirman Kiekebusch y Perucca (2003), que el tratamiento del evento trombótico agudo es similar en todas las trombofilias; sin embargo, para el manejo a largo plazo, la profilaxis de la enfermedad tromboembólica y la morbilidad asociada varía según el tipo de trombofilia, el número de eventos trombóticos, los sitios comprometidos y la asociación con otros factores de riesgo.

Es el caso de la paciente de este estudio se realizaron complementarios humorales normales, radiografía de tórax y tomografía simple de pulmón, desvelando ensanchamiento mediastinal y en proyección tímica imagen heterogénea, iso-hiperdensa, con zonas de densidad grasa en su interior de 31 x 23 mm; de este cuadro clínico se interpreta la existencia de un tumor tímico, por lo que fue remitida a Instituto de Hematología donde se aplicó el protocolo nacional sobre las trombofilias con mutación de los factores II, V y XIII. De inmediato se comenzó tratamiento con anticoagulantes: Warfarina sódica de 2 mg y nadroparina de 0.6 mg con resolución total del cuadro clínico.

CONCLUSIONES

La investigación realizada sobre el caso de la paciente permite concluir que:

- Las trombofilias hereditarias son un grupo de enfermedades infrecuentes, de una clínica solapada y difícil diagnóstico en nuestro medio y en donde el método clínico juega un papel fundamental en su detección.
- El tratamiento aplicado según el protocolo nacional sobre las trombofilias con mutación de los factores II, V y XIII mediante anticoagulantes: Warfarina sódica de 2 mg y nadroparina de 0.6 mg permitió la resolución total del cuadro clínico.

LIMITACIONES Y ESTUDIOS FUTUROS

La limitación de la investigación está dada por el alcance de los estudios de caso. Los autores se proponen continuar con esta misma línea de investigación y abordar con mayor profundidad los factores de riesgo de esta entidad.

RECONOCIMIENTO

Los autores reconocen el apoyo brindado por los colegas de la Universidad de Ciencias Médicas y del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich. Lenin" de Holguín, Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso Mariño, O. L. & Alonso Mariño, A. L. (2018). Marcadores de trombofilia en pacientes con enfermedad trombótica. *Medicentro Electrónica*, 22(2), 155-157.
- Bisset Rodríguez, A. E. (2021). Mejoras al control de los cuidados de enfermería, en el servicio de cesárea. *Sociedad & Tecnología*, 4(2), 138-159. <https://doi.org/10.51247/st.v4i2.101>
- Borstnar, C. R., & López, F. C. (Eds.). (2020). *Farreras Rozman. Medicina Interna*. Elsevier Health Sciences.
- Burnett B. (2013). Managing of Venous Thromboembolism. *Prim Care Clin Office Pract* 2013; 40(1), 73-90. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454312001005>
- Castañeda Gaxiola, R., Munive Lima, N. R., Meillón García, L. A., Rish Fein, L., Sigler Morales, L., & Prieto Olivares, P. (2017). Trombosis venosa asociada a trombofilias. Revisión y Reportes de Casos. *Rev Mex Angiol.*, 45(2), 73-79. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2017/an172e.pdf>
- Casas Carbonell, Y., Iraola Luques, M. A., Manresa Contreras, Y., Carmona, M. & Aparicio Suarez, J. L. (2014). Aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con trombofilia primaria. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara."2011-2014. *Revista 16 de Abril*, 53(255),43-54.
- Connors, J. M. (2017). Thrombophilia testing and venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 377 (12), 1177-1187.
- Cruz García, O., Nieto Monteagudo, C. G., Álvarez Hurtado, L., Cruz Hernández, Y. & Cruz Hernández, M. (2021). Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*, 20(2).
- Cruz Hernández, Y. & Cruz Hernández, M. (2021). Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita. *Revista cubana de Anestesiología y Reanimación*, 20(2). http://www.trombosis_venosa_profunda_y_trombofilia_congenita_Cruz_García_Revista_Cubana_Anestesiología_y_Reanimación.htm
- Di Minno. M., Ambrosino P, Ageno W, & colaboradores. (2015). Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*, 135(5), 923-932.
- Espinoza Freire, E. E. (2020). Reflexiones sobre las estrategias de investigación acción participativa. *Conrado*, 16(76), 342-349.
- Flores Sandí, G. (2019). Polimorfismo MTHFR asociado a enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esc Med.*,9(4),42-49. http://doi:10.15517/RC_UCR-HSJD.V9I4.35881

Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

- Goldman, L., Ausiello, D. A., & Schafer, A. I. (Eds.). (2021). *Tratado de Medicina Interna*. Elsevier Health Sciences.
- Guzmán León, A. I. (2017). *Efectos del tratamiento anticoagulante en la evolución del embarazo en mujeres con trombofilias hereditarias*. (Tesis doctoral). Universidad de Málaga. <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/15714>
- Kiekebusch, G., & Perucca, E. (2003). Trombofilias hereditarias. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 68(5), 424-429.
- Kim D. J., & Lewis J. M. (2016). Anestesia espinal, epidural y caudal. En: Pino, R. M, editor. *Manual de procedimientos de anestesia clínica del Massachusetts General Hospital*. 9a ed. (pp. 231-54). Philadelphia. Wolters Kluwer.
- Lim, M. Y., Moll, S. (2015). Thrombophilia. *Vasc Med*, 20(2), 193-196.
- López Moya, D. F. (2021). La protección legal a las mujeres embarazadas como grupo de atención prioritario. *Sociedad & Tecnología*, 4(S2), 654-666. <https://doi.org/10.51247/st.v4iS2.176>
- Mannucci, P., M. & Franchini, M. (2014). The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Exp. Rev Hematol*, 7(6), 757-765
- Martínez Sánchez, L. M., Hernández Martínez, A. & Arango Martínez, A. (2021). Trastornos plaquetarios hereditarios pocos frecuentes: patología molecular y aspectos diagnósticos. *Revista cubana de hematología, inmunología e inmunoterapia*, 37(1), 12-30.
- Martínez Hechevarría, M. T., Casanueva Calero, K., González García, N. & Cepero Llauguer, K. (2017). Introducción de la PCR en tiempo real para el diagnóstico de las trombofilias hereditarias. *Revista cubana de inmunología y hemoterapia*, 36 (suplemento).
- Noroña Calvachi, C. D. (2015). Trombofilias hereditarias. *Revista Científica Ciencia Médica*, 18(1), 43-49.
- Oprea, A. D. (2018). Hematologic disorders. En: Hines, R. L. y Marshall, K. E. (editores). *Stoelting's Anesthesia and co-existing diseases*. 7a ed. (pp. 477-506). Philadelphia. Elsevier.
- Pabinger I, et. al. (2012). Mortality and inherited thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 10(1), 217-22. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04573.x/pdf>
- Varga, E. A., Kerlin, B. A. & Wurster, M. W. (2008). Social and Ethical Controversies in thrombophilia testing and Update on genetic Risk Factor for venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemos.*, 34(6), 549-560.
- Vargas Ruiz, A. (2019). Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. *Rev Hematol Mex.* abril-junio; 20(2), 79-85. <http://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3096>
- Schafer, A. I (2017). Trastornos tromboticos: estados de hipercoagulabilidad. En: Goldman L, Schafer A. I, editores. *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna*. 25a ed. (pp. 1185-1191). Barcelona: Elsevier.
- Schellong, S. M. (2014). Importance of thrombophilia screening. *Der Internist*, 55(5), 529-530.

Reporte de caso sobre las trombofilias hereditarias en la atención médica. Estudio de caso.

Srur, E., Vargas, C., Salas, S., Parra, J. A., Bianchi, V., Mezzano, D., ... & Pacheco, E. (2004). Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica en 105 casos. *Revista médica de Chile*, 132(12), 1466-1473.

CONTRIBUCIÓN DE LOS COAUTORES

Cuadro resumen de la contribución de los coautores

Coautor	Responsabilidad
Edilio Silva Velasco	Definición del tema, problema y objetivos del trabajo. Responsable de la coordinación de las actividades. Redacción del artículo.
Maikel López Aballe	Análisis de la historia clínica Revisión, análisis y selección bibliográfica; Procesamiento y análisis de la información. Revisión final de la redacción del artículo.
Yamaisy Mayedo Núñez	Recuperación y selección de los materiales bibliográficos utilizados. Análisis, interpretación, cotejó y resumen de los textos. Participación en la redacción del artículo. Aplicación de la norma APA.