Artículos originales

Marcadores trombogénicos en pacientes con trombofilia hereditaria

Thrombogenic Markers in Patients with Hereditary Thrombophilia

Karima Maricel Gondres Legró[1] Jorge Calá Fernández[1] Yusmairy Matos Lores[2] Vivian Robert Tamayo[1] Lázaro Ibrahim Romero García[1] Yordanys Páez Candelaria[1]

[1] Hospital Provincial Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba
[2] Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto, Guantánamo, Guantánamo, Cuba

Cómo citar este artículo:
Gondres-Legró K, Calá-Fernández J, Matos-Lores Y, Robert-Tamayo V, Romero-García L, Páez-Candelaria Y. Marcadores trombogénicos en pacientes con trombofilia hereditaria. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2024 [citado 2026 Nov 19]; 14(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1327

Resumen

Fundamento: la trombofilia hereditaria se define como la tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso, entidad con una incidencia importante a nivel mundial. Desde el laboratorio pudieran explicarse un gran porcentaje de estos eventos de trombosis.
Objetivo: caracterizar desde el punto de vista clínico humoral las trombofilias hereditarias e identificar la posible relación entre marcadores bioquímicos alterados de trombosis y su recurrencia.
Método: se realizó un estudio descriptivo y transversal en el laboratorio de hemostasia del Hospital Provincial Docente Saturnino Lora de Santiago de Cuba, en el periodo de un año. Se tuvo como referencia 39 pacientes: 26 con eventos trombóticos egresados de los Servicios de Angiología, Cirugía Cardiovascular y Neurología, y 13 sin evento conocido, familiares de primera línea de aquellos pacientes que resultaron con marcadores de trombofilia positivos durante el estudio. Las variables clínicas analizadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales y familiares de trombosis y número de eventos trombóticos en el paciente. Se calcularon media, desviación estándar y porcentajes.
Resultados: el déficit de proteína S ocupó el primer lugar con 22 (56,4 %). La combinación de parámetros alterados que predominó fue el déficit de proteína C y S con 8 (20,5 %). En el 64,1 % se encontraron dos o más marcadores alterados; se muestran similares porcentajes en pacientes con 1, con 2 dos o más eventos de trombosis.
Conclusión: la trombofilia se presentó como una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres, en edades intermedias de la vida. En pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de evento trombótico, sin aparente causa, los marcadores de laboratorio orientan el enfoque diagnóstico. La presencia de dos o más marcadores trombogénicos positivos inclina a la ocurrencia de eventos trombóticos en esta población.

Palabras clave: tromboembolismo venoso, factores de riesgo, marcadores bioquímicos

Abstract

Foundation: hereditary thrombophilia is defined as the genetically determined tendency to venous thromboembolism, an entity with a significant incidence worldwide. A large percentage of these thrombosis events could be explained from the laboratory.
Objective: to characterize hereditary thrombophilias from a humoral clinical point of view and to identify the possible relationship between altered biochemical markers of thrombosis and its recurrence.
Method: a descriptive and cross-sectional study was carried out in the hemostasis laboratory of the Saturnino Lora Provincial Teaching Hospital of Santiago de Cuba, over a period of one year. 39 patients were used as a reference: 26 with thrombotic events discharged from the Angiology, Cardiovascular Surgery and Neurology Services, and 13 without a known event, first-line relatives of those patients who had positive thrombophilia markers during the study. The clinical variables analyzed were: age, sex, personal and family history of thrombosis and number of thrombotic events in the patient. Mean, standard deviation and percentages were calculated.
Results: protein S deficiency ranked first with 22 (56.4 %). The combination of altered parameters that predominated was protein C and S deficiency with 8 (20.5 %). Two or more altered markers were found in 64.1 %; similar percentages are shown in patients with 1, 2 or more thrombosis events.
Conclusion: thrombophilia was presented as a disease that mainly affects women, at intermediate ages of life. In asymptomatic patients with a family history of thrombotic event, without apparent cause, laboratory markers guide the diagnostic approach. The presence of two or more positive thrombogenic markers suggests the occurrence of thrombotic events in this population.

Key words: venous thromboembolism, risk factors, biochemical markers

Recibido: 2023-10-04 15:30:54
Aprobado: 2024-05-09 18:39:30

Correspondencia: Karima Maricel Gondres Legró. Hospital Provincial Docente Saturnino Lora. Santiago de Cuba. kmgondres@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Durante el proceso de coagulación de la sangre se desencadenan en el organismo una serie de mecanismos que participan en la formación de un tapón fibrinoplaquetario químicamente estable, pero a su vez cuenta con la acción de mecanismos anticoagulantes regulatorios que actúan neutralizando la excesiva activación de la coagulación, por tanto, un déficit adquirido o heredado de uno o más de estos mecanismos provocan en el individuo estados de hipercoagulabilidad y trombosis.[1]

El comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la trombofilia hereditaria como una tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso.[2] Una definición más exacta de trombofilia congénita sería aquella que contempla la mutación específica de genes que codifican diferentes proteínas plasmáticas involucradas principalmente en los mecanismos anticoagulantes naturales. Los más frecuentes incluyen las deficiencias de antitrombina, proteína C (PC) y proteína S (PS), resistencia a la proteína C activada (RPCa) y anomalías moleculares del factor V y de la protrombina, los cuales se asocian generalmente con la aparición de trombosis venosas y con mucha menor frecuencia trombosis arteriales, con una tendencia variable a la recurrencia.[2]

El diagnóstico de las trombofilias hereditarias se basa en una adecuada investigación de la historia personal y familiar antes de considerar un examen específico y el análisis desde el punto de vista del laboratorio de hemostasia en este grupo de pacientes, incluye pruebas iniciales de coagulación y estudios específicos para buscar el tipo trombofilias hereditarias como es el caso del test para déficit de proteína C, S; resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III y estudios de las mutaciones de las proteínas implicadas a través del análisis del ADN del paciente. Con dos o más de estos estudios específicos positivos se complementa o confirma el diagnóstico de trombofilia hereditaria.[3] Por lo que se demuestra que desde el laboratorio puede explicarse un gran porcentaje de trombosis idiopática.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye la tercera patología cardiovascular más frecuente después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, que provoca elevados índices de morbilidad y mortalidad en la población a nivel mundial.[4] Cuba se encuentra entre los países interesados en el estudio de la enfermedad tromboembólica, porque constituye un problema de salud.[5]

En la provincia Santiago de Cuba se realizó un estudio acerca de las enfermedades trombóticas que presentan una incidencia importante, dado por la marcada frecuencia de eventos de esta naturaleza que se diagnostican, fundamentalmente en el adulto joven[6,7] sin embargo, en la provincia se carece de estudios originales que reflejen la temática con suficiente nivel de profundidad y detalle, por lo que es importante profundizar en el conocimiento de los marcadores trombogénicos que, desde el punto de vista del laboratorio clínico, complementen el diagnóstico de las trombofilias hereditarias.

La presente investigación contribuirá al conocimiento científico sobre los diferentes marcadores trombogénicos y sus asociaciones como factores para desarrollar eventos trombóticos. Se podrá, por tanto, diagnosticar a pacientes y familiares, no solo para informarles sobre su condición tromboembólica, sino que, con estos resultados el médico de asistencia podrá implementar medidas profilácticas sobre futuros episodios de esta naturaleza. Los objetivos de esta investigación fueron: caracterizar desde el punto de vista clínico humoral las trombofilias hereditarias e identificar la posible relación entre marcadores bioquímicos alterados de trombosis y su recurrencia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el laboratorio de hemostasia del Hospital Provincial Docente Saturnino Lora de Santiago de Cuba desde octubre de 2019 hasta igual periodo del 2020. Fue seleccionada una muestra simple aleatoria, que quedó constituida por un total de 39 pacientes, de ellos 26 pacientes con el antecedente personal de eventos trombóticos anteriores, egresados de los Servicios de Angiología, Cirugía Cardiovascular y Neurología, que cumplieron con los requisitos propuestos para esta investigación; y 13 personas más que hasta la fecha, no habían padecido de evento trombótico conocido, pero eran familiares de primera línea de aquellos pacientes que resultaron con dos o más de las pruebas específicas para el diagnóstico de trombofilia, positivas. Las variables clínicas empleadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales y familiares de trombosis y número de eventos

trombóticos en el paciente. Al total de casos se les extrajo muestra de sangre para las determinaciones de los niveles de resistencia a la proteína C activada (RPCa), actividad de la proteína C (PC) y de la proteína S (PS); y concentración de fibrinógeno (FIB), previa suspensión provisional del tratamiento anticoagulante oral que interfieren en el resultado del examen de laboratorio.[8] La obtención de la sangre se ajustó a las recomendaciones para los exámenes de hemostasia;[8] se realizó en 1 volumen de solución de citrato trisódico al 0.109 M, por 9 volúmenes de sangre; se mezclaron y se centrifugaron durante 15 minutos a 2500 rpm (revoluciones por minuto). En el caso de la resistencia a la proteína C activada, se realizó una doble centrifugación para obtener un plasma pobre en plaquetas. Las muestras obtenidas se procesaron por duplicado en el analizador semiautomático de coagulación modelo *STart® 4*, marca *Diagnostica Stago*. La determinación de los 4 marcadores bioquímicos empleados se realizó con el *kit* de reactivos *STA®-Staclot®*, los cuales fueron: *STACLOT® APC-R, STACLOT® PROTEIN C, STACLOT® PROTEIN S* y *FIBRINOGEN®*. Se consideraron estos marcadores alterados cuando la RPCa resultó menor de 120 segundos y se informó positiva; deficiencia de las PS y PC cuando las concentraciones de estas expresadas en porcentaje se encontraron por debajo del límite de referencia inferior y aumento del fibrinógeno (FIB) cuando la concentración resultó mayor de 400 mg/dl (40g/L).[8] La calibración de los métodos se llevó a cabo con el *STA-Unicalibrator®*. Para comprobar la exactitud y la reproducibilidad de los resultados se utilizaron los controles del *kit* STA® – *System Control* N+P: plasmas humanos de control, citratados y liofilizados, con niveles normales y patológicos, diseñados también para los aparatos de la línea STA® compatibles con estos reactivos; y los controles normal y patológico de *kit STACLOT® APC-R*, para la detección de la resistencia a la proteína C activada. Tanto los controles, como los plasmas de los pacientes se analizaron en una misma corrida analítica.

La información obtenida se procesó mediante el programa SPSS/PC®, versión 21.0 y Epidat®, versión 3.0. Se calcularon números absolutos y porcentajes, media y desviación estándar. Para identificar asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés se aplicó el Coeficiente V de Cramer para cuantificar dicha asociación.
Se tuvieron en cuenta los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones en seres humanos, en virtud de lo cual, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes con su aprobación de participar en el estudio.

RESULTADOS

Se trabajó con una población con promedio de edad de 38,6 años con un predominio del grupo de edades comprendido entre los 35 y 54 años con 29 casos para un 74,4 %. En cuanto al género, hubo 25 pacientes del sexo femenino (64,1 %) dentro del mismo grupo de edades predominante. (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes estudiados según edad y sexo

Grupo de edades (años)	Femenino		Masculino		Total	
	No	%	No	%	No	%
15-34	6	24,0	4	28,6	**10**	**25,6**
35-54	19	76,0	10	71,4	**29**	**74,4**
Total	**25**	**100**	**14**	**100**	**39**	**100**

% calculado sobre la base del total de cada columna

Del total de la población estudiada (39), 26 que representó el 66,7 % constituyó la proporción de enfermos con al menos un evento de trombosis para un I.C 95 %: [50,6; 86,4]. El 100 % (13) de los participantes del estudio que hasta el momento no habían sufrido de algún evento

trombótico tenían antecedentes patológicos familiares de trombofilia conocida o que durante el estudio presentaron 2 o más marcadores positivos. Se mostró una relación fuerte y positiva entre antecedentes patológicos personales de trombosis con los familiares para un V de Cramer=0,402 y un alto nivel de significación. (p=0,001). (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes según antecedentes patológicos personales de trombosis y presencia de antecedentes familiares

Antecedentes patológicos familiares	Antecedentes patológicos personales					
	Con trombosis		Sin trombosis		Total	
	No	%	No	%	No	%
Con trombosis	11	42,3	13	100	24	61,5
Sin trombosis	15	57,7	0	0,0	15	38,5
Total	**26**	**100**	**13**	**100**	**39**	**100**

V de Cramer=0,402 p=0,001

A continuación se muestran los diferentes marcadores trombogénicos alterados, donde la PS ocupó el primer lugar con un total de 22 lo que representó el 56,4 %, seguida de la PC y la RPC activada con porcentajes similares 21 (53,8 %). (Tabla 3).

Tabla 3. Marcadores trombogénicos alterados

Marcador	No.	%
Proteína C	21	53,8
Proteína S	22	56,4
RPC activada	21	53,8
Fibrinógeno > 00mg/dl	11	28,2

El 64,1 % de los pacientes en estudio tenían 2 o más marcadores positivos de trombofilias (25), por tanto, quedó demostrado que la combinación de parámetros que más permitió el diagnóstico de trombofilia en la población estudiada fue, la deficiencia de proteínas C y S; seguido de la proteína C y la resistencia a la proteína C activada positiva con 8 (20,5 %) y 6 (15,4 %) de los casos respectivamente. De las 10 combinaciones posibles de marcadores positivos de trombosis, encontradas en la casuística, la RPCa y la Proteína S están presentes en 7 de ellas. (Tabla 4).

Tabla 4. Combinación de marcadores alterados

Marcadores	No.	%
PC y PS	8	20,5
PC y RPCa	6	15,4
PS y RPCa	5	12,8
PC, PS y RPCa	1	4,0
PC, PS y FIB	2	8,0
PS y FIB	1	4,0
RPCa y FIB	1	4,0
PC, RPCa y FIB	2	4,0
PS, RPCa y FIB	1	4,0
PC, PS, RPCa y FIB	1	4,0
Total	**25**	**100**

De los 26 pacientes que presentaron trombosis y que representaron el 66,6 % de la población en estudio, en 17 se encontraron dos o más marcadores alterados y el resto un positivo. Se mostraron similares porcentajes en los pacientes que sufrieron 1 evento o 2 o más eventos trombóticos para un 63,6 % y 53, 3 % respectivamente; sin diferencia significativa (p=1,000). (Tabla 5).

Tabla 5. Pacientes según cantidad de marcadores alterados y número de eventos trombóticos

Marcadores alterados	Número de eventos (recurrencia)					
	Un evento		Dos o más eventos		Total	
	No	%	No	%	No	%
Uno	4	36,4	7	46,7	9	34,6
Dos o más	7	63,6	8	53,3	17	65,4
Total	**11**	**100**	**15**	**100**	**26**	**100**

*porcentaje calculado sobre la base del total de pacientes que sufrieron de trombosis (26 enfermos). p=1,000

El hecho de emplear en la investigación criterios para la selección solo de pacientes con sospecha clínica de una trombofilia hereditaria y no adquirida, es uno de los factores que influyó en que la muestra fuese pequeña; además de la no disponibilidad de otros reactivos y de la

tecnología adecuada para la determinación de otras causas de trombofilia hereditaria, como el análisis de mutaciones de las proteínas implicadas, a través del análisis del ADN del paciente.

DISCUSIÓN

La sospecha clínica es el punto de partida para el diagnóstico de la trombofilia y una de las situaciones clínicas más evidentes y de alta probabilidad de trombofilia hereditaria en pacientes jóvenes. Según lo revisado se recomiendan los estudios de trombofilia hereditaria en personas menores de 45 o 50 años, ya que a partir de esta edad en adelante aparecen una serie de factores de riesgo predisponentes de eventos trombóticos que resultarían en trombofilias adquiridas o de causa secundaria ligados a procesos ateroescleróticos y otros factores de riesgo cardiovascular. La segunda máxima de los estudios de trombofilia sería que, ante un resultado positivo, es conveniente estudiar a los familiares en primer grado, para establecer profilaxis primaria si fuese el caso. Algunos estados trombofílicos tienen un alto grado de penetrancia, de ahí la importancia del estudio familiar,[9] siempre se deben tener en consideración los factores predisponentes adquiridos, que pueden facilitar la expresión de los defectos congénitos. Los resultados de esta investigación coinciden con los de un estudio observacional realizado por *Holzhauer* y cols. en el 2012.[10]

De la misma manera que existen criterios a favor, también los hay en contra de realizar el estudio en individuos asintomáticos que son familiares de primer grado de pacientes con trombosis venosa o un factor de riesgo trombofílico conocido, ya que conllevaría al diagnóstico de un paciente portador de una enfermedad genética que hasta ese momento vivía sin limitaciones laborales o cuidados de salud. Se han presentado pacientes con el diagnóstico de trombofilia por el laboratorio clínico, pero que nunca han demostrado una "trombofilia clínica".[11]

El laboratorio de hemostasia donde se desarrolló la presente investigación solo contó con algunos de los reactivos para la búsqueda de los marcadores de trombosis tales como: test para déficit de proteínas C y S (ensayos funcionales), RPCa y fibrinógeno cuantitativo, considerados suficientes por las revisiones realizadas[9] por los autores para el cribado de las trombofilias hereditarias.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el 2012.[12] Globalmente, la alteración más frecuente encontrada fue la deficiencia de PS, esta cifra resultó ser, superior a la esperada según la literatura científica. Además, solo se estudia el hecho de la PS como cofactor de la PC, sin embargo, ha sido conocido desde 1988 que esta proteína S tiene una actividad anticoagulante independiente a la actividad de la PC; la cual es causada por la presencia de multímetros de S en plasma. Esta actividad independiente explicaría la ocurrencia y severidad de las trombosis por una deficiencia de esta proteína, aunque tenga valores normales de proteína C. En estos pacientes se realizó la medición cuantitativa del nivel de proteína S funcional, basada en el principio de inhibición del Factor V activado; encontrándose como refiere la literatura en más del 50 % de los casos este tipo de deficiencia, siendo discretamente más común que la deficiencia de proteína C.[13] Existe una probable influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre la síntesis de PS, ya que los niveles plasmáticos se encuentran disminuidos en mujeres menores de 45 años, en embarazadas y durante la ingestión de anticonceptivos orales;[13] y como estas dos últimas fueron consideradas criterios de exclusión, quedaría la edad y el género para inferir el déficit de esta proteína en algunos de los pacientes del estudio.

Llama la atención en la casuística que la RPCa se encontró alterada tanto en dos, tres y hasta en 4 pruebas positivas. La presencia de este marcador ha sido diferente según los diversos estudios, que oscilan entre un 20 y un 50 % e incrementa el riesgo por 7 de padecer episodios trombóticos, sin embargo, tiene en general un menor riesgo de trombosis que el déficit de PS,[14] por lo que ha demostrado ser una entidad frecuente e importante, que requiere ser estudiada ampliamente con el fin de detectarla y prevenir las graves complicaciones que puede ocasionar.

Como lo demuestran los resultados obtenidos, la recurrencia de trombosis en esta población de enfermos no fue el elemento más importante o significativo sino la presencia de dos o más marcadores trombogénicos positivos, precisamente cuando la combinación de deficiencias de proteína C y S, fue lo predominante en la investigación, lo que confiere un mayor riesgo de trombosis para trombosis recurrente. Diferentes autores han descrito que la concurrencia de varias alteraciones se asocia

con un aumento de la incidencia de recurrencias.[9]

En los últimos años la detección por el laboratorio de factores de riesgo predisponentes de trombosis, conocido como estudio de la trombofilia, ha sido un tema especialmente controvertido, ya sea desde la oportunidad de su solicitud, hasta la interpretación de sus resultados y su impacto en las decisiones terapéuticas.[9]

Es innegable que los expertos del laboratorio deben tomar un papel sustancial en el proceso de investigación acerca de este tema, para complementar la impresión diagnóstica de los médicos de asistencia, de acuerdo con los criterios de selección[13] recomendados.

Autores a nivel internacional y nacional han realizado investigaciones del tema de trombofilias hereditarias, en su mayoría han presentado revisiones y actualizaciones del tema en cuestión, por lo que se considera que la actual investigación es un punto de partida importante para el estudio de las trombofilias en un mayor número de casos.

La trombofilia se presentó como una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres, en edades intermedias de la vida. En pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de evento trombótico, sin aparente causa, los marcadores de laboratorio orientan el enfoque diagnóstico. Entre los marcadores bioquímicos determinados, la combinación de la deficiencia de proteínas C y S, así como la resistencia a la proteína C activada positiva, desempeñaron un papel primordial en el diagnóstico definitivo de esta enfermedad. La presencia de dos o más marcadores trombogénicos positivos inclina a la ocurrencia de eventos trombóticos en esta población.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Karima Maricel Gondres Legró, Jorge Calá Fernández.

2. Curación de datos: Jorge Calá Fernández, Karima Maricel Gondres Legró.

3. Análisis formal: Jorge Calá Fernández, Lázaro Ibrahim Romero García.

4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.

5. Investigación: Karima Maricel Gondres Legró, Yusmairy Matos Lores.

6. Metodología: Karima Maricel Gondres Legró, Lázaro Ibrahim Romero García.

7. Administración del proyecto: Karima Maricel Gondres Legró.

8. Recursos: Jorge Calá Fernández, Vivian Robert Tamayo.

9. Software: Yordanys Páez Candelaria.

10. Supervisión: Karima Maricel Gondres Legró, Jorge Calá Fernández.

11. Validación: Karima Maricel Gondres Legró.

12. Visualización: Karima Maricel Gondres Legró.

13. Redacción - borrador original: Karima Maricel Gondres Legró, Yusmairy Matos Lores.

14. Redacción - revisión y edición: Karima Maricel Gondres Legró, Jorge Calá Fernández, Yordanys Paez Candelaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roca G. Temas de Medicina Interna [Internet]. La Habana: ECIMED; 2017 [citado 24 Ene 2024]. Disponible en: https://www.academia.edu/39204538/Roca_Goderich_Temas_de_Medicina_Interna_5a_Edicion_VOL_II

2. Vilalta N, Souto JC. Investigación de la trombofilia venosa. Presente y futuro. Angiología [Internet]. 2014 [citado 3 Sep 2023];66(4):[aprox. 8p]. Disponible en: https://medes.com/publication/91486

3. Noroña CD. Trombofilias hereditarias. Rev Cient Cienc Med [Internet]. 2015 [citado 3 Sep 2023];8(1):[aprox. 5p]. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=426041256009

4. Sánchez Y, Sánchez R, Lugo Y. Mortalidad por accidentes cerebrovasculares en el Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado de Pinar del Río. Rev Cien Méd Pinar del Río [Internet]. 2020 [citado 3 Sep 2023];24(1):[aprox. 10p]. Disponible en: https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4188

5. Revueltas M, Benítez M, Hinojosa MC, Venero S, Molina E, Betancourt JA. Caracterización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares: Cuba, 2009-2018. AMC [Internet]. 2021 [citado 9 Sep 2023];25(1):[aprox. 12p]. Disponible en: https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7707

6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de la Salud 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 15 May 2023]. Disponible en: https://temas.sld.cu/estadisticassalud/

7. Pino WJ, Hernández R. Los jóvenes camino al ictus. Rev Cubana Med Fís Rehabilit [Internet]. 2020 [citado 3 Ago 2023];12(1):[aprox. 20p]. Disponible en: https://www.revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/390/0

8. Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18(2):271-7

9. Vargas AG. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Rev Hematol Mex [Internet]. 2019 [citado 3 Sep 2023];20(2):[aprox. 7p]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192c.pdf

10. Holzhauer S, Goldenberg NA, Junker R, Heller CH, Stoll M, Manner D, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. Blood. 2012;120(7):1510-5

11. Margetiç S. Laboratory investigation of thrombophilia. J Med Biochem. 2014;33(1):28-46

12. Castañeda M, Carballo TI, Gómez M, Torres W, Cepero K, González O. Marcadores de trombosis en pacientes con trombofilia. Rev Cubana Med [Internet]. 2014 [citado 3 Sep 2023];53(1):[aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100003&lng=es

13. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias hereditarias [Internet]. Argentina: Intramed; 2014 [citado 11 Ago 2023]. Disponible en: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=84854

14. Hincapié LM, Estrada GA, Gómez DF, Saldarriaga LM. Deficiencia de proteínas C y S como causa de trombosis mesentérica: diagnóstico diferencial de las vasculitis sistémicas. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2019 [citado 3 Sep 2023];26(4):[aprox. 4p]. Disponible en: https://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v26n4/es_0121-8123-rcre-26-04-276.pdf