

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO  
ACADÉMICO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: TROMBOSIS VENOSA  
CEREBRAL POR CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y LA  
ASOCIACIÓN CON LA MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA  
PROTROMBINA Y EL MTHFR”**

**AUTOR**

Andrade Romo Camila Cristina

**DIRECTOR**

Dra. ENMA VERÓNICA PÁEZ ESPINOSA.

**QUITO, 2024**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mis papas, Cristina y Alfredo, también a mi familia por ser un pilar muy importante en toda mi vida y su apoyo en mi etapa universitaria. A Benjamín, Sohaira, Mikaela, Alejandra L, y Camila M, por su apoyo en no dejarme rendir, su amistad, y sus palabras de aliento y compañía han sido un pilar fundamental para alcanzar esta meta, les agradezco a todos de todo corazón.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Páez por su paciencia y apoyo a lo largo de este proceso. Su conocimiento fue fundamental para la realización de este trabajo, ayudándome a superar estos desafíos y fortalecer el aprendizaje. De igual manera, agradezco a mis profesores por forjarme en la persona que soy ahora como profesional.

*Camila Andrade Romo*

## **DEDICATORIA**

A mis padres, por su amor y paciencia incondicional, por enseñarme a no rendirme y siempre ser mis consejeros. Gracias por apoyarme a ser quien soy ahora, sin ustedes dos nada de esto habría sido posible.

A mi novio y mejor amigo, Benjamín, por su paciencia infinita, sus palabras de aliento y por recordarme, incluso en los momentos más difíciles, que soy capaz de lograrlo.

A mi Simba, mi mejor amigo de cuatro patas, por sus noches conmigo acompañándome, por ser el mejor gato jazz, gracias por enseñarme a amarte, por las pausas para jugar y disfrutar el momento el cual es igual de importante que cualquier meta.

Este logro es tanto mío como de ustedes. ¡Gracias!

*Camila Andrade Romo*

## TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN .....	ii
CERTIFICACIÓN .....	iii
AGRADECIMIENTO .....	iv
DEDICATORIA .....	v
TABLA DE CONTENIDO.....	vi
LISTA DE TABLAS .....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	x
LISTA DE SIGLAS .....	xi
RESUMEN .....	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.1.    Justificación .....	7
1.2.    Planteamiento del problema.....	9
1.3.    Pregunta de investigación .....	11
1.4.    Objetivos .....	11
1.4.1.    Objetivo general .....	11
1.4.2.    Objetivos específicos.....	12
1.5.    Delimitación del estudio .....	12
2. MARCO METODOLÓGICO.....	13
2.1.    Tipo de estudio.....	13
2.2.    Identificación del campo de estudio .....	13
2.3.    Proceso de Revisión bibliográfica.....	13
2.3.1.    Selección de las fuentes de información.....	14

2.3.2.	Búsqueda bibliográfica .....	15
2.3.3.	Estrategias de Búsqueda y su Registro .....	16
2.3.4.	Descriptores MESH y DeSC .....	16
2.3.5.	Operadores Booleanos y de Truncamiento .....	17
3.	SELECCIÓN DE ARTÍCULOS .....	18
3.1.	Revisión de la Información .....	18
3.2.	Revisión de la Información de los Artículos Recuperados .....	20
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
4.1.	Características de los artículos seleccionados.....	21
4.2.	FACTORES DE RIESGO DE TVC EN MUJERES .....	25
4.3.	Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).....	28
4.4.	Descripción general de la mutación G20210A de la protrombina.....	32
4.5.	Anticonceptivos orales combinados y Estrógenos.....	37
4.6.	Anticonceptivos de segunda y tercera generación y Estrógenos .....	38
4.7.	Anticonceptivos y Progesterona.....	40
4.7.1.	Mecanismo de Acción .....	40
4.7.2.	Tipos de Progestina.....	40
	CONCLUSIONES .....	42
	RECOMENDACIONES .....	43
	Referencias Bibliográficas .....	44
	ANEXOS .....	47
	ANEXO 1.....	47
	ANEXO 2.....	49
	ANEXO 3.....	50
	ANEXO 4.....	51
	ANEXO 5.....	59

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Base de datos y direcciones electrónicas .....	14
<b>Tabla 2.</b> Términos MeSH y DeSC utilizados en la búsqueda bibliográfica.....	16
<b>Tabla 3.</b> Artículos seleccionados.....	21
<b>Tabla 4.</b> Factores de riesgo de una TVC en adultos.....	25
<b>Tabla 5.</b> Factores de riesgo asociados a TVC en la población estudiada.....	26
<b>Tabla 6.</b> Manifestaciones clínicas en pacientes con TVC.....	26
<b>Tabla 7.</b> Distribución de genotipos MTHFR C677T en pacientes con TVP y controles. .....	29
<b>Tabla 8.</b> Niveles plasmáticos de homocisteína de acuerdo con el genotipo MTHFR C677T .....	29
<b>Tabla 9.</b> Genotipos de MTHFR. ....	30
<b>Tabla 10.</b> Distribución de genotipos del polimorfismo C677T del MTHFR en pacientes con TVP y controles .....	30
<b>Tabla 11.</b> Niveles plasmáticos de homocisteína según genotipo en pacientes con TVP y controles.....	31
<b>Tabla 12.</b> Principales causas de hiperhomocisteinemia .....	31
<b>Tabla 13.</b> Estudio en diferentes etnias y geografía que aparece la mutación en poblaciones sanas.....	34
<b>Tabla 14.</b> Descripción general de varios estudios que muestran la asociación entre la mutación del gen de la protrombina y el accidente cerebrovascular en pacientes jóvenes. .....	35
<b>Tabla 15.</b> Resumen de resultados del estudio. ....	37
<b>Tabla 16.</b> Riesgo de generación de AO .....	38

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fases del proceso de revisión bibliográfica.....	14
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo para la selección de la información. ....	19
<b>Figura 3.</b> La mutación del gen de la protrombina aumenta la producción de trombina conduce a un estado de hipercoagulabilidad. ....	33
<b>Figura 4.</b> Mutación de la protrombina G20210A .....	33

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Matriz de estrategia de búsqueda .....	47
<b>Anexo 2.</b> Matriz de recolección de información primaria.....	49
<b>Anexo 3.</b> Lista de verificación de información de STROBE. ....	50
<b>Anexo 4.</b> Matriz de información de artículos excluidos.....	51
<b>Anexo 5.</b> Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados. ....	59

## LISTA DE SIGLAS

- ASCV: Accidente Cerebro Vascular
- AHA: American Heart Association
- AOC: Anticonceptivos orales Combinados
- ACO: Anticonceptivos Orales
- ECV: Enfermedad Cerebro Vascular
- FII: Factor 2
- IC: Intervalo de confianza
- MTHFR: Metilentetrahidrofolato Reductasa
- NIH: Instituto Nacional de Salud
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- TEV: Tromboembolismo Venoso
- TSV: Trombosis de Senos Venosos
- TVC: Trombosis Venosa Cerebral
- TVP: Trombosis Venosa Profunda

## RESUMEN

**Introducción:** La trombosis venosa cerebral se caracteriza por la formación de trombos en las venas del seno venoso cerebral, lo que interfiere con el flujo sanguíneo y puede resultar en posibles daños neurológicos. A pesar de que constituye una mínima proporción de los accidentes cerebrovasculares, incide predominantemente en mujeres, particularmente en aquellas que utilizan métodos anticonceptivos orales hormonales. Este estudio examina la manera en que los anticonceptivos pueden incrementar el riesgo de coágulos en mujeres con predisposición genética, facilitando así la toma de decisiones más seguras respecto a su administración.

**Metodología:** Se analizaron los artículos publicados entre julio 2014 y junio 2014, disponibles en las bases de datos de la Biblioteca General de la PUCE, siguiendo criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Se compiló evidencia científica referente a la asociación entre la administración de anticonceptivos orales combinados y el riesgo de trombosis en mujeres con las mutaciones genéticas G20210A de la protrombina y variantes del MTHFR. Con la información recopilada se llevó a cabo un análisis comparativo de los hallazgos divulgados por los autores pertinentes, incluyendo las variantes genéticas del MTHFR, los anticonceptivos orales combinados y sus respectivos factores de riesgo.

**Resultados:** Se recolectaron un total de 115 artículos, de los cuales se excluyeron duplicados y aquellos que no satisfacían los criterios establecidos, resultando en un total de 10 artículos para su estudio. Se llevó a cabo un análisis comparativo de los hallazgos reportados por los autores, con relación al riesgo asociado al consumo de anticonceptivos orales combinados en mujeres portadoras de cualquiera de las dos mutaciones (MTHFR o G20210A), asociado al incremento de homocisteína y su relación con la trombosis.

**Palabras clave:** Anticonceptivos Orales Combinados, gen G20210A, Protrombina, MTHFR, variantes C677T/A1298C, Trombosis Venosa Cerebral, Homocisteína.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral venous thrombosis is characterized by the formation of blood clots in the veins of the cerebral venous sinus, which interferes with blood flow and can result in potential neurological damage. Although it accounts for a small proportion of strokes, it predominantly affects women, particularly those using hormonal oral contraceptives. This study examines how contraceptives may increase the risk of blood clots in women with a genetic predisposition, thus facilitating safer decisions regarding their use.

**Methodology:** Articles published between July 2014 and June 2014, available in the PUCE General Library databases, were analyzed following pre-established inclusion and exclusion criteria. Scientific evidence was compiled regarding the association between the use of combined oral contraceptives and the risk of thrombosis in women with the prothrombin G20210A genetic mutations and MTHFR variants. Based on the information collected, a comparative analysis was conducted of the findings reported by the relevant authors, including MTHFR genetic variants, combined oral contraceptives, and their respective risk factors.

**Results:** A total of 115 articles were collected from which duplicates and those that did not meet the established criteria were excluded, resulting in a total of 10 articles for review. A comparative analysis was conducted of the findings reported by the authors regarding the risk associated with the use of combined oral contraceptives in women carrying either of the two mutations (MTHFR or G20210A) associated with increased homocysteine levels and its relationship with thrombosis.

**Key words:** Combined oral contraceptives, G20210A gene, Prothrombin, MTHFR, C677T/A1298C variants, Cerebral Vein Thrombosis, Homocysteine.

## INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral (TVC) o trombosis de los senos venosos cerebrales constituye una patología cerebrovascular poco común, pero con alta tasa de mortalidad, originada por la obstrucción completa o parcial de los principales senos venosos cerebrales (trombosis del seno venoso cerebral) o de las venas corticales de alimentación más pequeñas (trombosis de las venas corticales) (Ulivi et al., 2020). De acuerdo con datos recopilados a escala global, la TVC constituye entre el 0.5 y el 1.0 % del total de ingresos hospitalarios derivados de accidentes cerebrovasculares y es tres veces más prevalente en mujeres que en hombres, probablemente debido a su correlación con el embarazo, el puerperio y la utilización de anticonceptivos orales (ACO) que contienen estrógenos (Bastos et al., 2014).

Diversos estudios han demostrado que los factores de riesgo más importantes para la TVC son los ACO que contienen estrógenos, las condiciones protrombóticas (trombofilias genéticas o adquiridas), el embarazo y el puerperio (Gulati et al., 2014). El Estudio Internacional sobre la Trombosis de las Venas Cerebrales y los Senos Durales, encontró que hasta el 85 % de las pacientes adultas diagnosticadas con TVC tenían al menos un factor de riesgo, siendo el más común el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC), seguido de una condición protrombótica, generalmente de origen genético (Saposnik et al., 2011).

Los estrógenos sintéticos son uno de los constituyentes de la píldora anticonceptiva combinada, en conjunto con la progestina. Se ha comprobado que cuando los estrógenos son ingeridos por vía oral pueden causar un aumento de protrombina I y II, factor VII, X, XIII, fibrinógeno y otras proteínas procoagulantes (Gómez-Tabares, 2020) (Gómez, 2018)(Morimont et al., 2021). Es más, diversos estudios han encontrado que la presencia de una trombofilia hereditaria como la mutación G20210A del gen de la protrombina o del factor V Leiden, incrementa las probabilidades de presentar una TVC en mujeres que consumen ACO. Esta mutación produce una alteración en la región de poliadenilación, dando como consecuencia alteraciones en el procesamiento del ARN mensajero y en la síntesis de protrombina, lo que conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de esta proteína (Cabrera et al., 2015) (Pérez Lázaro et al., 2021).

La progesterona sintética también forma parte de los AOC, en forma de progestina. Su acción consiste en impedir la liberación de óvulos de los ovarios (ovulación) y modificar la mucosidad cervical y el revestimiento del útero. A pesar de que un estudio reciente encontró que la adición de progesterona al estrógeno en la terapia de reemplazo hormonal duplicaba el riesgo de trombosis venosa TEV (Middeldorp, 2013). La progesterona se ha asociado también con un efecto antitrombótico, indicando que más estudios son necesarios para aclarar este aspecto (Valdés-Bango & Castelo-Branco, 2020).

La deficiencia de las proteínas C y S de la cascada de la coagulación es un trastorno primario que produce estados de hipercoagulabilidad asociados a un elevado riesgo de presentar eventos tromboticos. La deficiencia se produce como consecuencia de una alteración autosómica dominante, y está asociada con la mutación G20210A del gen de la protrombina (Zamora-Gonzalez et al., 2013).

Por otro lado, la mutación C677T locus 1p36.3 del gen que codifica la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), provoca una reducción del 50% en la actividad de esta enzima y se asocia con hiperhomocisteinemia leve a moderada, promoviendo el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, citocinas, factor tisular y factor V de coagulación sanguínea, inhibición de la fibrinólisis, alteración del metabolismo del óxido nítrico y aumento reactividad plaquetaria, promoviendo de esta manera la formación de trombos que tienden a localizarse en la región cerebral (González-Porras et al., 2010). La asociación de mutaciones G20210A, MTHFR y deficiencias C y S producen un estado de hipercoagulabilidad crónica asintomática, que puede manifestarse como una TVP cuando a estos factores se asocia un factor de riesgo extra. La ingesta de ACO combinados, especialmente de tercera y cuarta generación, es uno de estos factores (AlSheef et al., 2022).

Los AOC son el principal tratamiento utilizado para prevenir la ovulación, la implantación y el embarazo. También se utilizan en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y la endometriosis. En general, el uso de AOC se asocia con un aumento de cuatro a siete veces en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Sin embargo, si los AOC se combinan con una mutación heterocigota del factor V de Leiden, el riesgo de trombosis venosa aumenta hasta 35 veces, mientras que si se combinan con la mutación de protrombina G20210A se multiplica por 16 (AlSheef et al., 2022).

El tromboembolismo cerebral producido por el consumo de ACO es una urgencia de difícil diagnóstico debido a los polimorfismos de sus manifestaciones neurológicas. Al afectar a mujeres jóvenes, esta patología puede no ser identificada y hace que se pierda tiempo valioso en descartar otras patologías más comunes como causa de la sintomatología de la paciente. Por este motivo es importante la difusión de la literatura científica sobre etiopatogenia de este síndrome en pacientes del sexo femenino que por diversas causas deben ingerir estrógenos sintéticos, para de esta manera ofrecer el mejor tipo de método anticoncepcional y/o tratamiento hormonal efectivo y libre de riesgo (González-Hernández et al., 2020).

El presente trabajo de titulación presenta una recopilación de la evidencia más significativa encontrada a nivel mundial de la influencia de los anticonceptivos hormonales combinados y como actúa cuando una persona tiene la mutación del gen de la protrombina (Factor II) o las variantes del MTHFR, estos dos parámetros asociados a formar coágulos sanguíneos. Lo cual nos va a permitir comprender la relación de formar coágulos y el consumo de anticonceptivos hormonales teniendo o no las mutaciones mencionadas.

## 1.1. Justificación

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una enfermedad poco frecuente pero potencialmente mortal. Se ha encontrado que hasta el 8.3% de los pacientes con TVC fallecen durante la fase aguda y hasta el 12% de los pacientes afectados pueden presentar secuelas neurológicas graves (Sánchez-Herrera et al., 2021). Generalmente predomina en grupos de edad avanzada, pero en los últimos años está incrementando su incidencia en mujeres menores a 45 años y en la mayor parte de los casos se asocia a trombofilia asociada al uso de AOC (Stegeman et al., 2013).

Los AOC basados en hormonas sintéticas estuvieron disponibles desde la década de 1960 y actualmente los usan más de un 80% de mujeres en todo el mundo para bloquear la ovulación y prevenir el embarazo o para tratamientos hormonales (Rojas, 2016). De acuerdo con las estadísticas de la OMS entre los años 2000 y 2019, el uso de anticonceptivos modernos en mujeres que se encuentran en edad reproductiva tuvo un aumento a nivel mundial a un 57.1%, con un incremento del 61% solo en América Latina (OMS, 2020). Los últimos datos estadísticos realizados en el Ecuador reportaron que en el año 2012 alrededor del 80.1% de mujeres en edad fértil utilizaban la píldora anticonceptiva oral como método contraceptivo de preferencia (INEC, 2012) (Daniel Moreno-Zambrano et al., 2016).

Los trastornos vasculares por del consumo de ACO que contienen estrógenos que se presentan en algunas mujeres adultas jóvenes se relacionan principalmente con síndromes tromboembólicos producidos por de la formación de coágulos en los vasos sanguíneos o arterias los cuales pueden estar localizados en cualquier parte del cuerpo, siendo los más comunes la trombosis venosa profunda (TVP) o la enfermedad cerebro vascular (ECV). Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado un incremento de casos de mujeres que ingieren crónicamente AOC que contienen estrógenos como gonanos en varias concentraciones, por su potencial de constituirse en un factor desencadenante de TVC, especialmente si están asociados a problemas hereditarios o mutaciones (Napoles & Couto, 2016).

Este incremento de casos de TVC en mujeres jóvenes ha dado lugar a estudios que analizan la tendencia de presentar esta patología con el uso de AOC, tanto en portadoras de anomalías protrombóticas como en aquellas que no presentan este tipo de alteraciones, encontrando que el primer grupo de pacientes presenta un aumento del riesgo de TVC entre

5 a 22 veces mayor que en pacientes que consumen ACO pero que no presentan trombofilias (OR 5.59; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 3.95 a 7.91;  $p < 0.001$ ) y en pacientes con mutaciones del factor V Leiden (OR 3.38; IC del 95 %: 2.27 a 5.05;  $p < 0.001$ ), con mutación G20210A de protrombina (OR 9.27; IC 95% 5.85 a 14.67;  $p < 0.001$ ) y con hiperhomocisteinemia (OR 4.07; IC 95% 2.54 a 6.52;  $p < 0.001$ ). A estos factores se une el incremento del riesgo relativo ajustado conforme avanza la edad de la paciente, siendo hasta de 6.8 veces mayor en mujeres de 40-49 años que en aquellas entre 15-19 años (Napoles & Couto, 2016) (Sánchez-Herrera et al., 2021) (AlSheef et al., 2022) (Vaca et al., 2021) (Gómez-Tabares, 2020) (Morimont et al., 2021).

La TVC es un síndrome de origen multifactorial y de presentación clínica inespecífica, extremadamente raro en mujeres jóvenes y de difícil diagnóstico, puesto que a los análisis de laboratorio se asocian estudios de imagen sofisticados y mirados como la angio-resonancia magnética, angiografía o pruebas de neuroimagen, cuya interpretación necesita de un profesional de salud con gran destreza y capacidad para identificar los trombos. La dificultad para establecer un diagnóstico precoz produce un retardo en la intervención terapéutica adecuada, aumentando el riesgo de muerte o de secuelas permanentes en la paciente (Chilatra & Villamizar, 2015).

Lamentablemente, debido a la rareza de esta patología, la prevalencia de factores de riesgo en pacientes con TVC se ha evaluado solo en pequeños estudios cuyos resultados suelen ser contradictorios o no concluyentes. Igualmente, la información específica sobre la incidencia de TVC por el uso de anticonceptivos orales en Ecuador y Sudamérica es limitada. Sin embargo, algunos estudios generales pueden ofrecer una idea del riesgo asociado, proporcionando una referencia útil (Sánchez-Herrera et al., 2021).

Por ello, es importante obtener información actualizada y veraz sobre la relación entre el perfil genético de la mujer, el consumo de AOC y los estudios de laboratorio específicos, que se constituyan en un apoyo esencial cuando la clínica no es concluyente. Siguiendo las directivas de la medicina basada en evidencias, estos estudios son fundamentales para implementar nuevos protocolos donde un adecuado cribado permita la identificación de mujeres cuyo perfil clínico y de laboratorio justifique la realización de exámenes genéticos capaces de prevenir una TCV como consecuencia de la prescripción indiscriminada de AOC (Vásquez-Awad & Ospino, 2020) (Sánchez-Herrera et al., 2021).

## 1.2. Planteamiento del problema

En el Ecuador los casos por accidentes cerebrovasculares (ACV) representan el 4.4% de la población, mientras que los decesos presentados hasta el año 2019-2020 fueron de 41,077 habitantes. Según el INEC, las muertes por enfermedad cerebrovascular (ECV) se ubican en un séptimo lugar, sin existir registros sobre cuántos de estos episodios son consecuencia de TVC (Daniel Moreno-Zambrano et al., 2016). En Sudamérica se reporta que la trombosis venosa profunda representa el 3.28% con 41 fallecimientos por 100.000 habitantes (Chaves-Sell & Tulio, 2004). De acuerdo con la American Heart Association (AHA) y el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) en Estados Unidos, se estima que 550 000 casos de accidentes cerebrovasculares ocurren cada año, constituyéndose en la tercera causa de muerte y principal causa de discapacidad permanente en esta región (AHA, 2022) (NIH, 2022).

La TVC o trombosis de los senos venosos (TSV) es una causa poco frecuente de ECV que se produce por la formación de un coágulo de sangre en las venas cerebrales y en los senos duros que obstruye la circulación sanguínea, ocasionando una inflamación y daño en el tejido cerebral. Se estima que la TVC corresponde del 0.5 al 1% de todos los ACV, con porcentajes elevados de mortalidad y secuelas neurológicas permanentes (Saposnik et al., 2011). Clásicamente, la TVC se ha asociado a factores de riesgo como la raza, el sexo, una patología médica previa, hábitos tóxicos o regímenes alimenticios, pero sobre todo se ha relacionado con la edad, puesto que, su incidencia se duplica por cada década de vida. Sin embargo, en los últimos años y con ayuda de métodos diagnósticos cada vez más sofisticados, se ha observado un incremento de TVC en mujeres jóvenes que consumen AOC como un factor de riesgo único o un cooperador. Se ha reportado que este síndrome produce una discapacidad significativa en alrededor del 5 al 10 % de las pacientes, y mientras que las tasas de mortalidad oscilan entre el 3 y el 15 % (Stegeman et al., 2013).

El consumo de AOC se ha visto notablemente aumentado, no solo como mecanismo para evitar el embarazo, sino también como terapia hormonal sustitutiva o estabilizador hormonal en casos de ovario poliquístico. Los estrógenos presentes en la formulación de estos medicamentos orales interfieren con los factores de coagulación sin producir eventos trombóticos en la mayor parte de mujeres. Sin embargo, investigaciones recientes indican

que las probabilidades de TEV pueden incrementarse con las nuevas generaciones de AOC. El riesgo de TEV en mujeres que toman anticonceptivos orales de primera, segunda y tercera generación es de 3,5 veces (OR=3,48; IC 95%: 2,01-4,94), 3 veces (OR=3,08; IC 95%: 2,43-3,74) y 4,3 veces (OR=4,35; IC: 3,69–5,01), respectivamente, indicando un aumento de riesgo incluso en pacientes que no presentan mutaciones que den lugar a trastornos de la coagulación (Baratloo et al., 2014). En consecuencia, si a este factor de riesgo se unen mutaciones de ganancia de función en el gen de la protrombina u otras trombofilias, el riesgo de TVC sufre un incremento de hasta 22 veces (Gómez-Tabares, 2020) (Sánchez-Herrera et al., 2021).

La mutación de G20210A se considera como un segundo marcador genético y de igual manera el Factor V Leiden como un causante para trombosis. Esta mutación hace que el nivel de protrombina (FII) de la coagulación, aumente su nivel plasmático produciendo un estado de hipercoagulabilidad. Si a estas mutaciones se suman factores de riesgo exógeno como la ingesta de AOC, se produce una TVC. En este sentido se ha descrito que la homocigosis para FV Leiden es menos agresiva que cuando se presenta una deficiencia por proteína C y S. En heterocigosis, se observa que el FV incrementa el riesgo trombótico entre 6 a 8 veces cuando esta mutación se encuentra asociada a otro factor así sea genético o adquirido o como bien la toma de ACO. El gen G20210A es un factor de riesgo trombótico por lo cual en portadores heterocigotos el polimorfismo se puede presentar en un rango de riesgo entre 2 y 4 veces, no existen una variedad de estudios publicados sobre los portadores homocigotos (Zabalegui, 2000).

La mutación C677T locus 1p36.3 del gen MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) es otro factor de riesgo trombofílico. Esta mutación, al producir hiperhomocistinemia, induce la expresión de moléculas inductoras de estados de hipercoagulabilidad, por lo cual se considera como un marcador trombótico. De esta manera, en una mujer con esta alteración genética, la administración de ACO se constituye en el factor desencadenante de TVC (González-Porras et al., 2010).

La deficiencia de la proteína C y S también conforman como un factor o marcador de riesgo para la trombosis por una deficiencia adquirida o congénita de estas proteínas de la coagulación, por lo cual estas proteínas se encuentran asociada con la mutación G20210A

del gen de la protrombina. Estas deficiencias son un trastorno hipercoagulable primario heredado o adquirido donde la portadora es propensa a sufrir un evento trombótico, especialmente si asociado a la ingesta de ACO (Zamora-Gonzalez et al., 2013).

El propósito de esta revisión bibliográfica es proporcionar información actualizada sobre el estado de los estudios científicos a nivel mundial donde se evalúa la asociación entre TVC, estados trombofílicos, ingesta de los tipos de AOC prevalentes en estos últimos y su interacción. Al ser la TVC una enfermedad que se considera difícil de detectar por la joven edad de las pacientes y el polimorfismo de las manifestaciones neurológicas de este tipo de trombosis venosa (González-Hernández et al., 2020), esta recolección de datos pondrá en evidencia la importancia de la farmacogenética y la medicina personalizada en la prescripción de AOC en mujeres en edad fértil.

### **1.3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la relación entre las mutaciones G20210A y MTHFR y sus variantes C677T, A1298C y los trastornos de la homocisteína, con los eventos trombóticos cerebrales que ocurren en mujeres que consumen anticonceptivos orales combinados?

### **1.4. Objetivos**

#### ***1.4.1. Objetivo general***

Analizar y sintetizar la evidencia científica de los últimos 10 años sobre la relación entre las mutaciones G20210A del gen de la protrombina, las mutaciones del gen MTHFR, la deficiencia de las proteínas C y S, y los trastornos de la homocisteína, con el riesgo de desarrollar trombosis venosa cerebral (TVC) en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados.

#### ***1.4.2. Objetivos específicos***

Explicar la importancia de la interacción entre las proteínas C y S y la homocisteína en la regulación molecular de la respuesta trombotica mediada por las mutaciones de los genes G20210A y MTHFR en mujeres que utilizan AOC.

Describir los mecanismos por los cuales las mutaciones G20210A y MTHFR conducen a un estado de hipercoagulabilidad en mujeres que utilizan AOC.

Determinar la relevancia de la elevación de homocisteína, mediada por el polimorfismo C677T del gen MTHFR, en la patogenia de la trombosis venosa cerebral (TVC) en mujeres que utilizan AOC.

Analizar cómo el riesgo trombotico se potencia en mujeres portadoras de las mutaciones G20210A y MTHFR que utilizan AOC.

#### **1.5. Delimitación del estudio**

La presente investigación bibliográfica incluyó la revisión de literatura científica publicada a escala global en los últimos diez años, ya sea en inglés o español, relativa al uso de anticonceptivos orales y su correlación con la TVC en mujer con las mutaciones ya mencionadas. Este estudio se fundamentó en investigaciones observacionales derivadas de fuentes secundarias. Las publicaciones científicas seleccionadas se encuentran dentro de los cuartiles Q1 y Q2 del ranking Scimago. Se emplearon exclusivamente publicaciones científicas de acceso libre, las cuales satisfacían los criterios establecidos en la declaración STROBE.

No se recurrió a fuentes bibliográficas locales debido a la ausencia de investigaciones anteriores vinculadas al tema en cuestión en Ecuador. Además, no se recurrió a fuentes terciarias o literatura de carácter gris.

## MARCO METODOLÓGICO

### 2.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre la trombosis venosa cerebral por consumo de anticonceptivos orales combinados y la asociación con las mutaciones G20210A del gen de la protrombina y la mutación MTHFR, sus variantes C677T, A1298C y los trastornos de la homocisteína. Se llevó a cabo la lectura, análisis y comparación de diferentes fuentes en las cuales se responde a la pregunta de investigación partiendo de aspectos generales hacia lo específico.

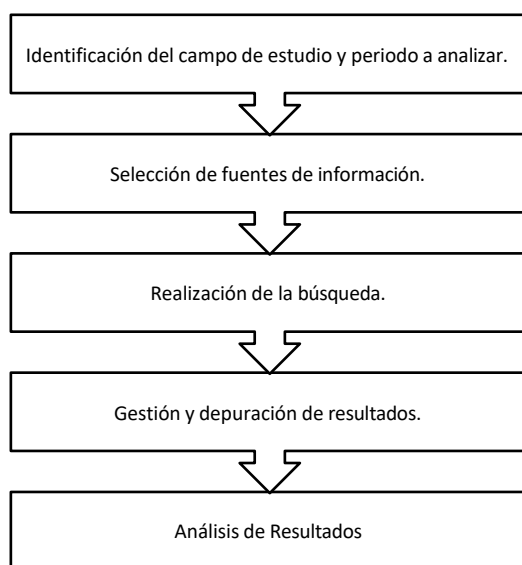
### 2.2. Identificación del campo de estudio

La revisión bibliográfica se centró en las áreas de bioquímica clínica, hematología y biología molecular. En bioquímica clínica se analizaron la disfunción de la homocisteína asociada a la deficiencia de las proteínas C y S, así como la importancia de los AOC como factores desencadenantes de la TVC. En hematología, el estudio se basó en las características de la cascada de la coagulación, y de las anormalidades que pueden provocar estados de hipercoagulabilidad. En biología molecular, se examinaron las mutaciones de dos genes que codifican proteínas de la cascada de coagulación cuya disfunción conduce a estados de hipercoagulabilidad que resultan en trombosis venosa.

### 2.3. Proceso de Revisión bibliográfica

Con el objetivo de abordar la interrogante de investigación, se implementó la estrategia de recolección de datos fundamentada en la propuesta metodológica de revisión bibliográfica sistemática sugerida por Medina-López et al., 2010 (Fig. 1), y el esquema de cuatro fases sugerido por Moher y colaboradores (2009). Adicionalmente, las especificaciones de la lista de verificación STROBE (Anexo 3) fueron implementadas.

**Figura 1.** Fases del proceso de revisión bibliográfica.



*Nota:* Adaptado de “A methodological proposal for the systematic literature review” (p.3), de Medina-Lopez, C., Marin-Garcia, J. A., & Alfalla-Luque, R. 2010., Working Papers on Operations Management Vol 1, Nº 2 (13-30). Doi: <https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786>

### 2.3.1. Selección de las fuentes de información

Para ejecutar el presente trabajo de investigación se emplearon fuentes de información obtenidas de revistas científicas indexadas y de acceso gratuito, derivadas de las bases de datos disponibles en la Hemeroteca Virtual de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), así como de bases de datos de libre acceso (Tabla 1).

**Tabla 1.** Base de datos y direcciones electrónicas

<b>Fuente</b>	<b>Enlace WEB</b>
<b>Clinical Key</b>	<a href="https://clinicalkey.puce.elogim.com">https://clinicalkey.puce.elogim.com</a>
<b>COCHRANE</b>	<a href="https://www.cochrane.org/">https://www.cochrane.org/</a>
<b>Dialnet</b>	<a href="https://dialnet.unirioja.es/">https://dialnet.unirioja.es/</a>
<b>Dynamed Plus</b>	<a href="https://www.dynamed.com/">https://www.dynamed.com/</a>
<b>EBSCO host</b>	<a href="http://webebsco.puce.elogim.com//ehost/search/selectdb?vid=0&amp;sid=3ad22eb5-484a-496f-b6df-7c04a1d09d1b%40sdc-v-sessmgr01">http://webebsco.puce.elogim.com//ehost/search/selectdb?vid=0&amp;sid=3ad22eb5-484a-496f-b6df-7c04a1d09d1b%40sdc-v-sessmgr01</a>

<b>Fuente</b>	<b>Enlace WEB</b>
<b>MedES</b>	<a href="https://medes.com/Public/Home.aspx">https://medes.com/Public/Home.aspx</a>
<b>Pubmed</b>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
<b>Scielo</b>	<a href="https://scielo.org/es/">https://scielo.org/es/</a>
<b>Science Direct</b>	<a href="https://sciencedirect.puce.elogim.com/">https://sciencedirect.puce.elogim.com/</a>
<b>Scopus</b>	<a href="https://scopus.puce.elogim.com/search/form.uri?display=basic#basic">https://scopus.puce.elogim.com/search/form.uri?display=basic#basic</a>
<b>Springer Journals</b>	<a href="https://springerlink.puce.elogim.com/">https://springerlink.puce.elogim.com/</a>

Fuente: Investigación

Autor: Camila Andrade

### **2.3.2. Búsqueda bibliográfica**

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica, se recurrió a las fuentes de búsqueda previamente citadas. Se buscaron artículos científicos que investigaran la correlación entre la TVC en mujeres que toman AOC y que presentaban las mutaciones G20210A y MTHFR. Se restringió el rango de artículos de interés a los últimos diez años, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

#### **Criterios de inclusión**

- Tipo de estudio: estudios observacionales.
- Ubicación Geográfica: nivel mundial
- Acceso libre y gratuito.
- Indicadores: mutación del gen G20210A, y del MTHFR con sus variantes C677T, A1298C, proteínas C y S y homocisteína.
- Metodología de laboratorio: técnicas moleculares de identificación y exámenes inmunológico: electroinmunodifusión, ELISA o LIA-test. Técnicas bioquímicas de identificación de homocisteína y trastornos de la coagulación.
- Artículos completos tanto en español como en inglés.
- Rango de publicación: Julio 2014 hasta Junio 2024.
- Criterios de calidad: Satisfacen al menos el 80 % de los aciertos en base a la lista de verificación de la declaración STROBE.
- Índice de calidad SJR (Scimago Journal & Country Rank), cuartiles Q1 y Q2

### **Criterios de exclusión**

- Artículos científicos que alteren la condición del ensayo resultante del tratamiento del paciente.
- Artículos que no hayan sido revisados por pares
- Artículos en los que se hable sobre terapia con anticoagulante.
- Artículos que estudien pacientes con patologías previas o en curso como son las trombofilias, neoplasias, afecciones inflamatorias, situaciones transitorias como embarazo, período posparto, cirugía, trauma, deshidratación, infecciones del SNC.
- Pacientes con inmovilización prolongada.

### **2.3.3. Estrategias de Búsqueda y su Registro**

La información fue categorizada a través de diversas matrices de búsqueda que incorporaron la fecha de publicación, los autores, el título y nombre de la revista, el índice SJR (SCIMAGO) y su correspondiente identificador de objetos digitales (DOI) al que se asignaba cada artículo científico. Los artículos hallados se guardaron en el gestor de libros Mendeley, que facilitó la categorización de los artículos duplicados de los artículos seleccionados y no seleccionados para simplificar el análisis crítico de la información.

### **2.3.4. Descriptores MESH y DeSC**

Para realizar la investigación, se emplearon términos para definir la investigación en función de la pregunta de investigación y los criterios de inclusión y exclusión especificados. Se utilizó la estructura de búsqueda MeSH (Medical Subject Headings) y DeSC (Descriptores en Ciencias de la Salud) (Tabla 2.).

**Tabla 2.** *Términos MeSH y DeSC utilizados en la búsqueda bibliográfica.*

<b>Términos MeSH</b>	<b>Términos DeSC</b>
Oral contraceptives	Anticonceptivos orales
Mutation G20210A	Mutación G20210A
Mutation MTHFR	Mutación MTHFR
Venous sinus thrombosis	Trombosis del seno venoso
Venous thrombosis	Trombosis venosa
Protein C and S	Proteína C y S
Homocysteine	Homocisteína

<b>Términos MeSH</b>	<b>Términos DeSC</b>
Factor II deficiency	Factor II deficiencia

Fuente: Investigación

Autor: Camila Andrade.

### ***2.3.5. Operadores Booleanos y de Truncamiento***

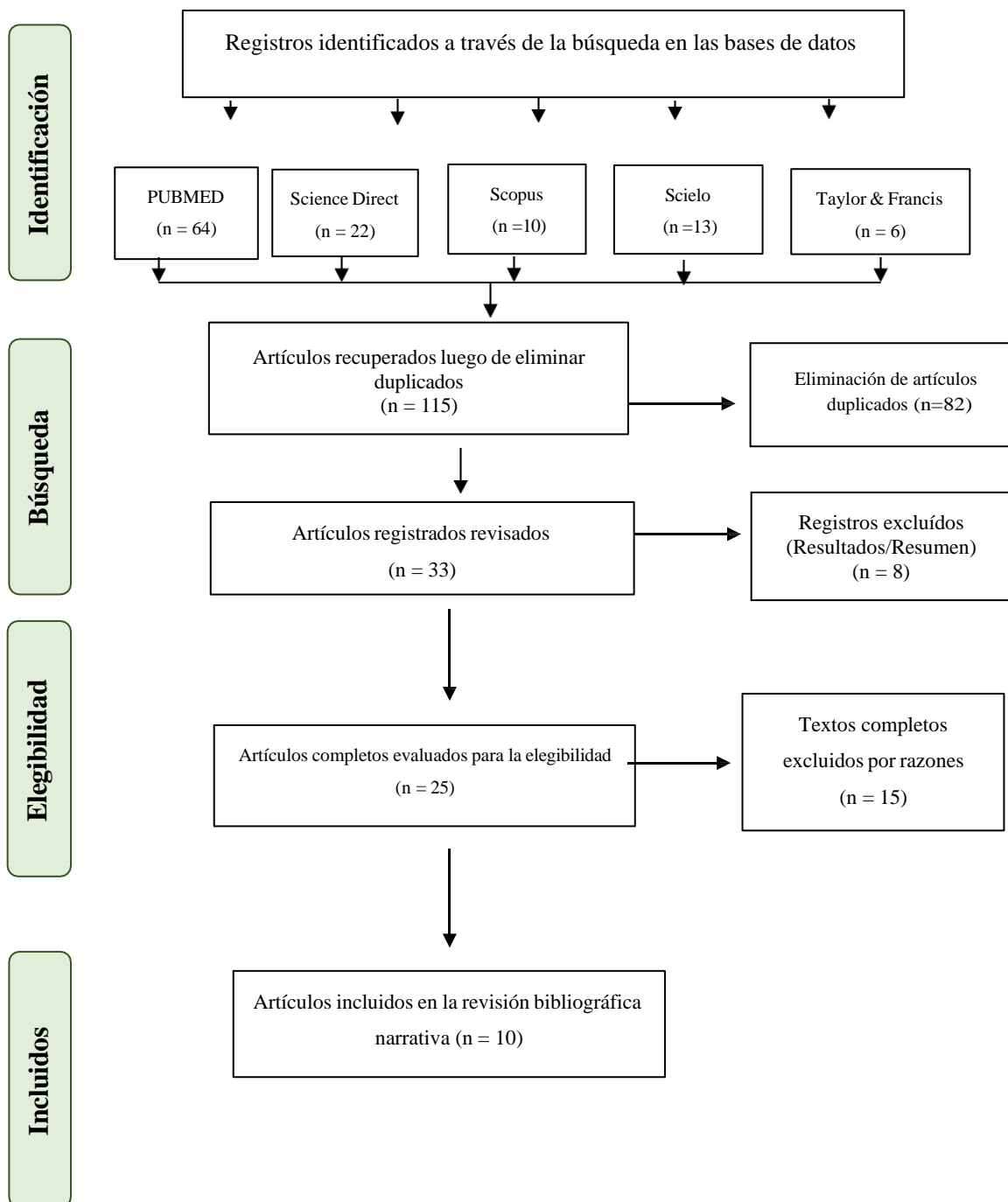
Para optimizar la búsqueda y selección de información, se emplearon operadores booleanos como "AND", "OR", "NOT" y "LIMIT TO" (y sus correspondientes en español), además de etiquetas y características específicas que permitan cada base y se ajusten a la sintaxis que se vaya desarrollando. Se otorgará prioridad al área del artículo en la que se procurarán los términos con el objetivo de realizar una búsqueda precisa. La información recabada fue archivada en la base de datos del gestor bibliográfico Mendelev. El filtro "año de publicación" se empleó en la totalidad de la búsqueda bibliográfica, desde julio de 2014 hasta junio de 2024.

### **3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS**

#### **3.1. Revisión de la Información**

Para la búsqueda, identificación y selección de los artículos escogidos, se empleó el diagrama de flujo propuesto por Moher (2009) el cual se detalla en la (Figura 2). Se elaboraron matrices para recolectar datos de los artículos y responder a la interrogante de investigación propuesta. Los términos MeSH y DeCs delineados en la tabla 2 fueron combinados con operadores booleanos para construir la estrategia de búsqueda e implementarla en cada una de las bases de datos, tal como se detalla en el (Anexo 1). De las bases de datos utilizadas, fueron identificados 115 artículos. Entre ellos, Se registró una cantidad de artículos duplicados que ascendieron a 82, dejando un total de 33 artículos examinados. Se procedió a la exclusión de 8 artículos, mientras que los 25 restantes fueron evaluados a través de la lectura exhaustiva del texto para su idoneidad, basándose en los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se recopilaron un total de diez artículos para la revisión bibliográfica narrativa, tal como se especifica en el (Anexo 5).

**Figura 2.** Diagrama de flujo para la selección de la información.



*Nota.* Adaptado de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement” (p. 3), de D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff y D. Altman, 2009, PLoS Med 6(7): e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. © 2009. (Moher et al., 2009)

### **3.2. Revisión de la Información de los Artículos Recuperados**

Fase de Identificación: Se llevó a cabo la búsqueda de información, la cual se registró en una matriz (Anexo 1), que incluye: el nombre de la base de datos, los términos MESH, fecha de búsqueda y el número de artículos hallados en concordancia con los términos introducidos.

Fase de Cribaje: Se llevó a cabo una corrección de la información a través de la eliminación de artículos duplicados y se registró por segunda vez el número de artículos por cada base de datos luego de la depuración (Anexo 2).

Los artículos previamente seleccionados fueron sometidos a un análisis analítico para determinar si satisfacen los criterios necesarios para la revisión con lectura de texto completo y si satisfacen las dos etapas finales de selección de la información.

Fase de Elegibilidad: Los artículos seleccionados satisfacían con los criterios de elegibilidad y fueron analizados en consonancia con los objetivos del estudio. Esta selección fue respaldada por la lista de verificación de información de STROBE (Anexo 3), y los datos de interés fueron estructurados y almacenados en el gestor bibliográfico Mendeley. Los artículos excluidos fueron documentados en el (Anexo 4), donde se especifica la causa subyacente de su no selección.

Fase de Inclusión: Los artículos elegidos están disponibles en el (Anexo 5), los cuales se emplearon en el estudio actual.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La trombosis venosa cerebral (TVC), también conocida como trombosis de los senos venosos (TSV), es una enfermedad cerebrovascular que se presenta por una obstrucción o coágulo sanguíneo (trombo) en los senos venosos del cerebro. La presentación clínica de esta condición es variable, dependiendo de la edad y si la mujer se encuentra bajo tratamiento de anticonceptivos orales combinados (AOC), haciendo difícil el diagnóstico e incrementando el riesgo de mortalidad en las pacientes afectadas. Los estudios seleccionados se han centrado en el análisis de los factores de riesgo, manifestaciones clínicas (neurológicas) y hallazgos de laboratorio clínico e imagenología, permitiendo una mejor comprensión de la enfermedad, que permite un diagnóstico precoz y mejore las probabilidades de supervivencia de las pacientes (Santos-Bezerra et al., 2022).

### 4.1. Características de los artículos seleccionados

A continuación, en la Tabla 3 se obtiene un resumen de los datos importantes de los artículos seleccionados en la cual se desarrollará para la presente revisión narrativa.

**Tabla 3.** *Artículos seleccionados*

Año de Publicación	Autores	Título	Tipo de Estudio	Resumen
2015	Habib Ghaznavi, Zahra Soheili, Shahram Samiei, Mohammad Soleiman Soltanpour	Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Hyperhomocysteinemia and Deep Vein Thrombosis in the Iranian Population	Estudio de casos y controles	Se investigó el polimorfismo C677T del gen MTHFR, los niveles plasmáticos de homocisteína total y el riesgo de trombosis venosa profunda en una población iraní. La asociación del polimorfismo C677T del MTHFR con niveles altos de homocisteína y un mayor riesgo de TVP.
2014	Alireza Baratloo, Saeed Safari, Alaleh Rouhipour, Behrooz Hashemi, Farhad Rahmati, Maryam Motamedi, Mohammadmehdi Forouzanfar, Pauline Haroutunian	The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	Esta revisión sistemática y metaanálisis evaluó el riesgo de tromboembolismo venoso asociado con diferentes generaciones de AO. En la cual las generaciones recientes de AOC se asocian a un mayor riesgo de trombosis en comparación a generaciones anteriores.

2014	Cheryl Bushnell, Gustavo Saposnik	Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis	Revisión	Se revisó la literatura más actualizada sobre la epidemiología, diagnóstico, manejo y pronóstico de la trombosis venosa cerebral (TVC).
2024	Laura Dean	Methylenetetrahydr ofolate Reductase Deficiency	Resumen genético médico	Se describe la deficiencia de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual es una de las causas genéticas comunes por los niveles altos de homocisteína en plasma. Se trató las variante y poblaciones.
2021	Yong-Su Jang, Eun Sil Lee, Yang-Ki Kim	Venous thromboembolism associated with combined oral contraceptive use: a single-institution experience	Estudio retrospectivo	Se analizaron 13 casos de tromboembolismo venoso (TEV) asociados al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) en un hospital universitario de Corea. Se evaluó los factores de riesgo: edad, índice de masa corporal, hábitos de fumar, dosis de estrógeno, tipo de progestina y duración del uso de AOC. AOC utilizados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AOC de 2da generación → levonorgestrel</li> <li>• AOC de 3ra generación → desogestrel.</li> </ul>
2019	Uriel García Cabrera, et al.	Trombosis venosa cerebral en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Estudio retrospectivo observacional	La prevalencia, hallazgos clínicos, radiológicos y pronósticos de la trombosis venosa cerebral en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos.
2020	Sujan Poudel, Mehwish Zeb, Varshitha Kondapaneni, et al.	Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients	Revisión sistemática	La asociación entre la mutación G20210A del gen de la protrombina y el accidente cerebrovascular isquémico en pacientes jóvenes. De acuerdo al estudio la presencia de la mutación puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en esta población.
2018	Jiasheng Xu, Kexin Li and Weimin Zhou	Relationship between genetic polymorphism of MTHFR C677T and lower extremities	Estudio de asociación genética	La asociación entre el polimorfismo genético C677T del MTHFR y la formación de TVP en las extremidades inferiores. Se encontraron que ciertas variantes genéticas

		deep venous thrombosis		pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar TVP.
2022	Gabriel Marinheiro dos Santos Bezerra, Yasmin da Silveira Cavalcante, Paulo Roberto Matos-Neto, Joaquim Francisco Cavalcante-Neto, Keven Ferreira da Ponte, Diana Aguiar de Sousa, Paulo Roberto Lacerda Leal, Espártaco Moraes Lima Ribeiro	Cerebral venous thrombosis in Latin America: A critical review of risk factors, clinical and radiological characteristics	Revisión crítica	Es una revisión crítica sobre la TVC en América Latina. Trata los factores de riesgo, características clínicas y radiológicas. Se analizan diversos estudios y datos regionales para proporcionar una visión integral de la TVC.
2024	M. Hernández Arriaza, M. Velasco Troyano, A. Mendoza Martínez y V. Jiménez Yuste	Trombofilia y trombosis	Revisión crítica	El estudio trata sobre las distintas trombofilias en cómo pueden ser congénitas o adquiridas. Los factores de riesgo, criterios de sospecha, diagnóstico y tratamiento de una TVC debido a mutaciones como G20210A del gen de la protrombina.

Elaborado por: Camila Andrade.

Fuente: (Baratloo et al., 2014; Bushnell & Saposnik, 2014; Dean, 2024; García Cabrera et al., 2019; Ghaznavi et al., 2015; Jang et al., 2021; M. Hernández Arriaza & M. Velasco Troyano, 2024; Poudel et al., 2020; Santos-Bezerra et al., 2022; Xu et al., 2019)

De acuerdo con Bushnell y Saposnik (2014), la trombosis venosa cerebral (TVC) representa el 0,5% de los accidentes cerebrovasculares. La edad media de las personas que presentan una TVC es de 37 años, siendo las mujeres el 75% de los casos. Los factores de riesgo más comunes en este último grupo son el consumo de anticonceptivos orales, la terapia hormonal o alguna mutación congénita. Existen dos mecanismos por los cuales la TVC causa daño:

1. **Trombosis de las venas cerebrales:** Provoca edema en un punto específico e infarto venoso.
2. **Trombosis de los senos mayores:** Provoca hipertensión intracraneal debido al aumento de la presión venosa y la absorción alterada del líquido cefalorraquídeo. (Bushnell & Saposnik, 2014).

En el estudio ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis), se encontró que el 85% de los pacientes con TVC tenían al menos un factor de

riesgo para la trombosis, y el 44% presentaba múltiples factores predisponentes. El síntoma más común fue la cefalea, presente en el 90% de los pacientes, a pesar de que la presentación clínica en este estudio se caracterizó por síntomas leves hasta un coma profundo (García Cabrera et al., 2019).

Es interesante destacar el valor de estos estudios en lo que se refiere a mortalidad de las personas que presentan esta patología. De hecho, históricamente, el 50% de las personas con trombosis de senos venosos cerebrales sobrevivían. Actualmente, la enfermedad tiene una tasa de mortalidad de menos del 5% al 10% de quienes la padecen, que son en su mayoría mujeres. Esto se debe a mejoras en el diagnóstico precoz y el tratamiento orientado a la etiología de esta manifestación (Ribo et al., 2018).

Los artículos revisados coinciden en clasificar la trombosis venosa cerebral (TVC) como una trombofilia que puede ser congénita (primaria) o adquirida (secundaria). La trombofilia congénita se debe a mutaciones genéticas que predisponen a la trombosis venosa, como la mutación G20210A de la protrombina, el déficit de las proteínas C y S, y la hiperhomocisteinemia causada por la mutación del MTHFR, lo que provoca un estado de hipercoagulabilidad. Por otro lado, la trombofilia adquirida es una condición en la que una persona desarrolla una tendencia a formar coágulos sanguíneos debido a factores externos o condiciones que surgen a lo largo de su vida. Un ejemplo de esto son las mujeres que toman AOC después de haber usado anticonceptivos orales convencionales (ACO) o aquellas que han comenzado a tomar AOC. (M. Hernández Arriaza & M. Velasco Troyano, 2024).

Otro punto interesante que destacar es el papel de la detección de Dímero D para el diagnóstico de TVP. De acuerdo con Hernández Arriaza y Velasco Troyano (2024), el resultado negativo de esta prueba descarta la trombosis. Sin embargo, este resultado puede ser un falso negativo si se trata de una trombosis crónica o si la persona está bajo tratamiento anticoagulante. La mutación C677T del gen MTHFR puede desarrollar hiperhomocisteinemia, lo que aumenta el riesgo de trombosis venosa. (M. Hernández Arriaza & M. Velasco Troyano, 2024).

Finalmente, la relación entre la mutación C677T del gen MTHFR y la trombosis venosa cerebral (TVC) está bien documentada en la literatura científica. La mutación C677T del gen MTHFR reduce la actividad de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, lo que

lleva a niveles elevados de homocisteína en la sangre. La hiperhomocisteinemia puede dañar el endotelio vascular y promover la formación de coágulos sanguíneos, aumentando así la probabilidad de obstrucción venosa en el cerebro (Ali et al., 2014).

Por lo tanto, la presencia de la mutación C677T del gen MTHFR no solo predispone a la hiperhomocisteinemia, sino que también incrementa el riesgo de desarrollar TVC, subrayando la importancia de identificar y manejar esta mutación en pacientes susceptibles. (Xu et al., 2019) (Ghaznavi et al., 2015) (De-Giorgio et al., 2015; Moretti & Caruso, 2019).

#### 4.2. FACTORES DE RIESGO DE TVC EN MUJERES

Los estudios seleccionados se caracterizaron por el énfasis puesto en el análisis comparativo de los parámetros utilizados para selección de las pacientes que presentaron TVC, entre los cuales se destacaron la edad, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y hallazgos radiológicos. La tabla 4 muestra las principales causas genéticas y no genéticas proporcionadas por los artículos seleccionados de esta patología:

**Tabla 4:** Factores de riesgo de una TVC en adultos

No Genéticas	Genéticas
Anemia	Factor V Leiden
Anticonceptivos Orales	MTHFR (C677T)
Enfermedades autoinmunes	Mutación de la protrombina (FII)
Obesidad	Deficiencia de la Proteína C
Embarazo	Deficiencia de la Proteína S
Infección	
Cirugía	
Consumo de alcohol	

Autor: Camila Andrade

Tomado de: Artículos seleccionados para la revisión narrativa.

Un estudio interesante realizado por (Santos-Bezerra et al., 2022) incluyó a 100 pacientes de sexo femenino diagnosticadas con trombosis venosa cerebral (TVC) en distintos centros médicos de América Latina. Las edades de las pacientes oscilaron entre 18 y 65 años, con un promedio de 35 años. Como se muestra en la Tabla 5, en este estudio se identificaron los factores de riesgo y la frecuencia de presentación en las pacientes estudiadas. Se encontró que el uso de anticonceptivos orales fue el factor de riesgo más común (40%), seguido de

las trombofilias hereditarias (20%), infecciones sistémicas (15%) y estados de hipercoagulabilidad por enfermedad autoinmune (10%). En el 15% de los casos no se logró identificar un factor de riesgo claro. Igualmente, se observó la frecuencia de los síntomas más característicos de la TVC en estas mujeres (Tabla 6) (Santos-Bezerra et al., 2022).

**Tabla 5.** Factores de riesgo asociados a TVC en la población estudiada

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Anticonceptivos Orales	40	40%
Trombofilias Hereditarias	20	20%
Infecciones sistémicas	15	15%
Enfermedad autoinmune	10	10%
Sin Factor de Riesgo	15	15%

Modificado por: Camila Andrade

Fuente: (Santos-Bezerra et al., 2022)

**Tabla 6.** Manifestaciones clínicas en pacientes con TVC

<b>Manifestación clínica</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Cefalea	80%
Déficits Neurológicos	60%
Convulsiones	40%
Alteración del estado de conciencia	25%

Modificado por Camila Andrade

Fuente: (Santos-Bezerra et al., 2022)

El estudio radiológico con resonancia magnética (RM) y venografía fue fundamental para identificar la localización de la trombosis, con una prevalencia del 50% en los senos venosos superiores. Este método de diagnóstico es crucial para una evaluación precisa y debe complementarse con otros estudios cuando se sospecha de trombosis en los senos venosos superiores (Santos-Bezerra et al., 2022).

Se determinó que la mutación de la protrombina G20210A y la deficiencia de la proteína S fueron las trombofilias hereditarias más recurrentes en el estudio. Existe una predominancia de TVC en mujeres jóvenes en América Latina, atribuida a factores hormonales, como el mayor consumo de anticonceptivos orales combinados (AOC) y trastornos de la coagulación. Dado que estos son factores de alto riesgo, el artículo

recomienda una evaluación cuidadosa antes de prescribir AOC a pacientes mujeres jóvenes (Santos-Bezerra et al., 2022).

Los estudios seleccionados destacan la importancia de analizar diversos parámetros en pacientes con TVC, como la edad, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y hallazgos radiológicos. En particular, el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) se identificó como el factor de riesgo más común para la TVC en mujeres jóvenes, representando el 40% de los casos en el estudio de Santos-Becerra et al. (2024). Este hallazgo subraya la necesidad de una evaluación cuidadosa antes de prescribir AOC, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de trombofilia.

La tabla 5 de factores de riesgo muestra una clara distinción entre causas genéticas y no genéticas de TVC. Entre las causas genéticas, se destacan la mutación del Factor V Leiden, la mutación C677T del gen MTHFR, y la mutación de la protrombina (FII). Estas mutaciones predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de trombosis. Por otro lado, factores no genéticos como el uso de anticonceptivos orales, enfermedades autoinmunes, obesidad, embarazo, infecciones, cirugía y consumo de alcohol también contribuyen significativamente al riesgo de TVC.

La alta prevalencia de trombofilias hereditarias en la población estudiada resalta la importancia de realizar estudios de coagulación y pruebas autoinmunes en pacientes con sospecha de TVC. La cefalea, siendo el síntoma más frecuente, junto con la variabilidad de las presentaciones clínicas, requiere un alto índice de sospecha para un diagnóstico oportuno y un manejo efectivo de la condición.

En conclusión, la relación entre el uso de AOC y la TVC en mujeres jóvenes es significativa y debe ser considerada cuidadosamente en la práctica clínica. La identificación y manejo de factores de riesgo genéticos y no genéticos son esenciales para prevenir y tratar eficazmente la TVC.

### 4.3. Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

La deficiencia de MTHFR es considerada como una de las causas genéticas más comunes de hiperhomocisteinemia (Dean, 2012). La enzima del MTHFR tiene un papel importante en los aminoácidos ya que, ayuda a convertir la homocisteína en metionina. Dado esto, como se conoce hay 2 tipos de variaciones genéticas la C677T (677C>T (NM\_005957.4:c.665C>T, rs1801133) y A1298C (1298A>C ( NM\_005957.4 :c.1286A>C, rs1801131 ), por lo cual se puede presentar como una inactivación o deterioro de dicha enzima causando una leve elevación de la homocisteína (Dean, 2012).

De acuerdo con el polimorfismo C677T, tiene la capacidad de codificar una enzima termolábil la cual se muestra activa a temperaturas altas. Si una persona porta dos copias de la variante por ejemplo (TT homocigoto) va a presentar niveles altos de homocisteína. Dentro de un análisis se observa que el 25% de latinos y dentro de un 10-15% de caucásicos de América del norte son determinados homocigotos para la variante C677T. Por otro lado, el genotipo TT no es común es personas de ascendencia africana dando un 6% (Dean, 2012).

De acuerdo con el polimorfismo A1298C, no se presenta un aumento de los niveles de homocisteína ya sea en personas homocigotas o heterocigotas, pero en una persona heterocigota combinada (1298A>C y 677C>T) puede presentar niveles altos de homocisteína (Dean, 2012).

Tradicionalmente se considera que cuando una persona presenta niveles de homocisteína elevados y una deficiencia del MTFHR, puede encaminar a un riesgo de trombosis venosa. La determinación de homocisteína aún se realiza en pacientes con riesgo cardiovascular. Sin embargo, la asociación ente los niveles elevados y un riesgo de TVC es controversial una Guía práctica de 2013 del Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica (ACMG, por sus siglas en inglés) establece que existe una creciente evidencia de que las pruebas de polimorfismo MTHFR tienen una utilidad clínica mínima y, por lo tanto, no deben solicitarse como parte de una evaluación de rutina para la trombofilia (Hampel et al., 2015)

En las conclusiones de su estudio (Dean, 2012) recomienda que el genotipado del polimorfismo MTHFR no debe solicitarse como parte de la evaluación clínica de trombofilia.

De acuerdo con (Xu et al., 2019), se realizó un estudio de 202 personas con TVP y 240 personas sanas como un grupo control. Entre estas, se analizaron los genotipos CC, CT, y TT del polimorfismo del MTHFR C677T en los dos grupos de estudio (Xu et al., 2019). Los resultados se pueden observar en la siguiente tabla:

**Tabla 7.** Distribución de genotipos MTHFR C677T en pacientes con TVP y controles

Genotipo	Pacientes con TVP (n=202)	Controles (n=240)
CC	92 (45.5%)	138 (57.5%)
CT	78 (38.6%)	82 (34.2%)
TT	32 (15.8%)	20 (8.3%)

Elaboración: Camila Andrade

Fuente: (Xu et al., 2019)

Como se puede observar, el genotipo TT se encontró con mayor frecuencia en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) en comparación con los controles (15.8% vs. 8.3%,  $p < 0.05$ ). En este estudio también se evaluaron los niveles plasmáticos de homocisteína (Tabla 8), los cuales se encontraron elevados en ambos grupos. Se concluyó que las pacientes con genotipo TT presentan una alta concentración de homocisteína en comparación con los genotipos CC y CT. Estos resultados indican que, de acuerdo con el genotipo del MTHFR C677T, existen tres variantes: CC, CT y TT. La concentración de homocisteína en sangre se muestra como un promedio para cada genotipo y su desviación estándar. Se puede resumir que, según los genotipos, el nivel de homocisteína está aumentado o elevado, siendo el alelo T el que presenta una mayor concentración de homocisteína. Esto se relaciona con un mayor riesgo de trombosis cuando los niveles de homocisteína están elevados (Xu et al., 2019).

**Tabla 8.** Niveles plasmáticos de homocisteína de acuerdo con el genotipo MTHFR C677T

Genotipo	Homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ )
CC	12.3 $\pm$ 3.4
CT	15.8 $\pm$ 4.1
TT	22.5 $\pm$ 5.6

Elaboración: Camila Andrade

Fuente: (Xu et al., 2019)

Por ende, se determina una asociación entre el polimorfismo MTHFR C677T y el desarrollo de trombosis, ya que los genotipos TT y el alelo T podrían ser factores de riesgo genético para la enfermedad. Los altos niveles de homocisteína en mujeres con genotipo TT

se comprueban como una causa que puede promover la trombosis. Identificar este polimorfismo MTHFR C677T ayuda a identificar a pacientes con mayor riesgo y a desarrollar estrategias preventivas para su estilo de vida, como la suplementación con ácido fólico, que reduce los niveles de homocisteína y el riesgo de trombosis (Xu et al., 2019).

El estudio de (Ghaznavi et al., 2015), en una población iraní incluyó a 67 pacientes de sexo femenino diagnosticados con TVP y 67 mujeres sanas como grupo control dio como resultado que el genotipo homocigoto TT tiene una alta prevalencia de desarrollar TVP (Tablas 9 y 10). Asimismo, los niveles plasmáticos de homocisteína se encontraron elevados (Tabla 11) (Dean, 2024).

**Tabla 9.** Genotipos de MTHFR.

	Genotipos
<b>Heterocigoto</b>	677C>T
<b>Homocigoto</b>	c.1286A→C
<b>Homocigoto Normal/Compuesto</b>	(677C>T) ; (c.1286A→C)

Elaboración: Camila Andrade

Fuente: Dean, 2024

**Tabla 10:** Distribución de genotipos del polimorfismo C677T del MTHFR en pacientes con TVP y controles

Genotipo	Pacientes con TVP (n=67)	Controles (n=67)	Valor p
CC	20 (29.9%)	35 (52.2%)	
CT	30 (44.8%)	25 (37.3%)	
TT	17 (25.4%)	7 (10.4%)	<0.05

Modificado por: Camila Andrade.

Fuente: (Dean, 2024)

**Tabla 11:** Niveles plasmáticos de homocisteína según genotipo en pacientes con TVP y controles

Genotipo	Pacientes con TVP (μmol/L)	Controles (μmol/L)
CC	14.5 ± 3.2	9.8 ± 2.1
CT	18.7 ± 4.1	12.3 ± 2.8
TT	22.9 ± 5.0	15.6 ± 3.5

Modificado por: Camila Andrade.

Fuente: (Dean, 2024)

Nota: Los valores se encuentran como media y ± desviación estándar.

Se encontró que el polimorfismo C677T del gen MTHFR se asocia con la hiperhomocisteinemia, el cual es un factor de riesgo para la TVP y por ello el genotipo (TT) predispone a una trombosis venosa (Dean, 2024).

Contrario a lo encontrado por Ghaznavi et al. (2015), el estudio de Dean encontró que el genotipo (TT) del polimorfismo C677T del gen MTHFR es un factor que predispone en las mujeres a presentar una trombosis venosa al inducir hiperhomocisteinemia. Las personas que tienen el MTHFR positivo son portadores de una o dos copias de las variantes del gen.

**Tabla 12:** Principales causas de hiperhomocisteinemia

Congénitas	Adquiridas
Déficit de cistationina-β-sintetasa (homocistinuria congénita clásica tipo I)	Envejecimiento
Deficiencia de MTHFR (homocistinuria congénita clásica tipo II)	Fármacos
Variante termolábil de MTHFR (C677T)	Tabaco
	Hipotiroidismo

Elaborado por: Camila Andrade.

Fuente: (Ghaznavi et al., 2015)

#### **4.4. Descripción general de la mutación G20210A de la protrombina**

En la cascada de la coagulación el Factor II se conoce como el gen de la protrombina, se encarga de codificar la protrombina y es necesario en el proceso de la coagulación de la sangre. El gen se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 11 (Pérez Lázaro et al., 2021).

La protrombina se sintetiza en el hígado siendo una proteína inactiva llamada pre protrombina. Cuando se desencadena un proceso de coagulación dado a una respuesta a una lesión o sangrado, lo que sucede es que la pretrombina se convierte en trombina por medio de reacciones enzimáticas complejas. Para ello, se debe comprender que la trombina es una enzima muy funcional que convierte el fibrinógeno en fibrina, logrando formar una capa la cual estabiliza al coágulo sanguíneo (Saposnik et al., 2011).

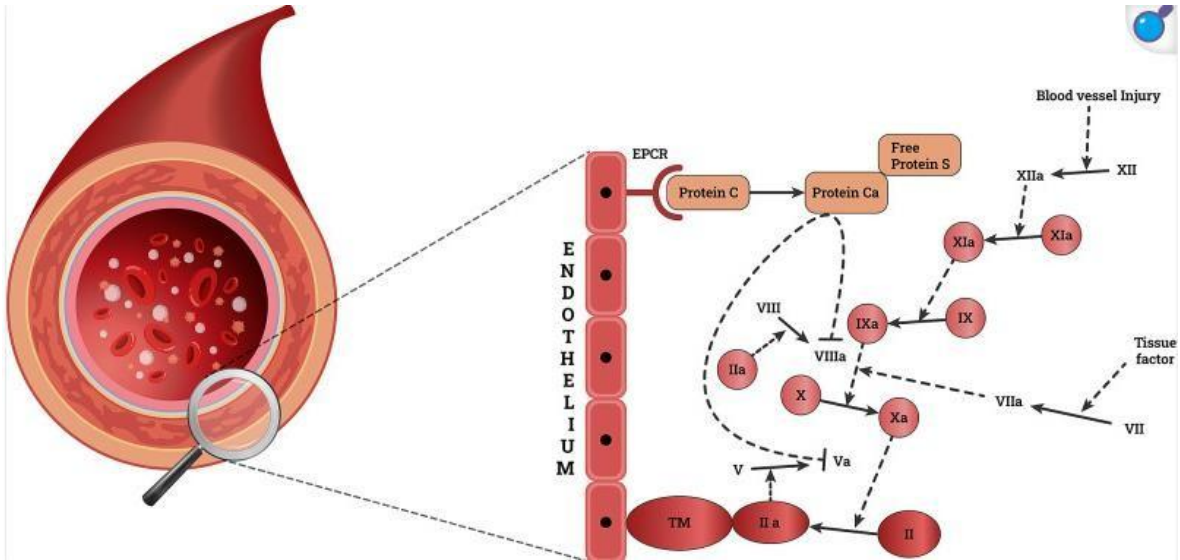
Cuando existe o se presenta una mutación en el gen de la protrombina puede afectar la actividad de ella o cantidad de protrombina, como consecuencia a ello presenta trastornos de la coagulación. Una mutación común es la G20210A, la cual consta de un cambio en la secuencia de ADN donde la guanina (G) en la posición 20210 es reemplazada por una adenina (A). Por medio de esta variante, cuando se encuentra elevado los niveles de protrombina en sangre, da a una predisposición a tendencia de formar coágulos sanguíneos (Stegeman et al., 2013) (Bastos et al., 2014).

Por otro lado, las personas que presentan la mutación G20210A del gen de la protrombina tienen riesgo de presentar trombosis venosa profunda (TVP). Esto no quiere decir que no todas las personas que presenten la mutación puedan desarrollar un evento trombótico. Se puede presentar por medio de otros trastornos de la coagulación o el consumo de anticonceptivos puede ayudar en la manifestación clínica. Para realizar el examen, se debe hacer mediante pruebas genéticas en donde se analiza el ADN, y sirve cuando se tiene antecedentes familiares que manifestaron una trombosis (Bastos et al., 2014).

De acuerdo con el estudio de (Poudel et al., 2020), la protrombina es dependiente de la vitamina K la cual es sintetizada por el hígado. Pasa a ser trombina por el factor X activado, el cual permite formar el coágulo de fibrina en donde se encuentre una lesión (Figura 3). La mutación del gen de la protrombina es considerada como la segunda mutación más común. En las personas que se presenta la mutación la guanina se sustituye por un par de bases de

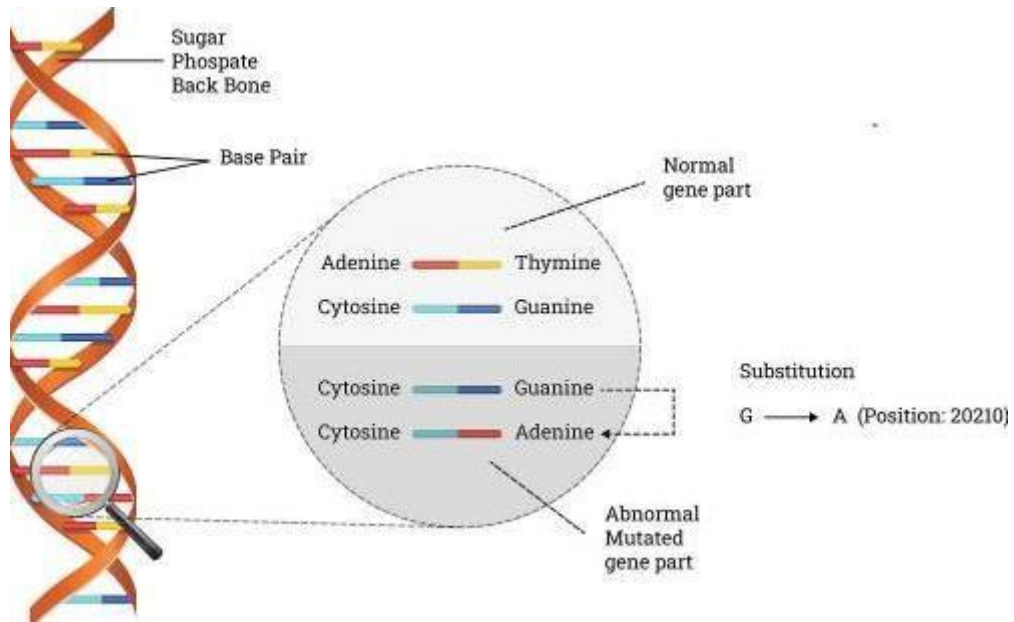
adenina en la posición de nucleótido 20210 en la región 3' no traducida del gen de la protrombina (Figura 4). (Poudel et al., 2020).

**Figura 3.** La mutación del gen de la protrombina aumenta la producción de trombina → conduce a un estado de hipercoagulabilidad.



Fuente: (Poudel et al., 2020)

**Figure 4.** Mutación de la protrombina G20210A.



Fuente: (Poudel et al., 2020)

Dada esta mutación, se obtiene la formación descontrolada de trombina, el cual provoca un trombo o coágulo. Existen dos genotipos homocigoto y heterocigoto, en la cual cuando es homocigoto es porque la mutación es heredada de ambos padres, y heterocigoto cuando cualquiera de las copias maternas o paternas del gen se encuentra mutada. El riesgo de trombosis por la mutación de la protrombina se combina con otros factores de riesgo como tabaquismo, anticonceptivos orales, o cirugías a una edad temprana. (Poudel et al., 2020).

**Tabla 13.** *Estudio en diferentes etnias y geografía que aparece la mutación en poblaciones sanas*

<b>Continente</b>	<b>Porcentaje % - Ausencia</b>
Europa	0 - 4%
Asia	Ausencia
África	Ausencia
América (amerindios)	Ausencia
Australia	Ausencia
América del Norte	1,6 – 2,4%
América del Sur (Brasil)	0,7%

Modificado por: Camila Andrade.

Fuente: (Poudel et al., 2020)

Continuando con el estudio, el cual se analizó un grupo de pacientes jóvenes los cuales sufrieron un accidente cerebrovascular, se comparó con un grupo control sin antecedentes de presentar una trombosis. Se determinó que en ciertos pacientes tienen la prevalencia de presentar la mutación G20210A del gen de la protrombina y es mayor en el grupo de paciente de accidente cerebrovascular comparado con el grupo control. Siendo así que los pacientes portadores de la mutación mostraron un nivel de elevado de protrombina en plasma (Poudel et al., 2020).

**Tabla 14.** Descripción general de varios estudios que muestran la asociación entre la mutación del gen de la protrombina y el accidente cerebrovascular en pacientes jóvenes.

Referencia	País/Año	Grupo de Edad	Diseño del Estudio	Objetivo del Estudio	Tamaño de la Muestra	Resultados
Arkel YS et al.	EE. UU./1998	22 años	Informe de caso	Determinar si los casos reportados de accidente cerebrovascular isquémico y deficiencia de proteína C pueden haber tenido otros trastornos protrombóticos, como la mutación de la protrombina.	Caso único	Se sugiere estudiar a todos los pacientes con accidente cerebrovascular prematuro para detectar la mutación de la protrombina y otros factores de riesgo de trombosis.
V De Stefano et al.	Italia/1998	<50 años	Estudio de casos y controles	Determinar si el genotipo mutante G20210A de la protrombina es un factor de riesgo para enfermedades cerebrovasculares isquémicas en pacientes jóvenes.	72 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico sin factores de riesgo; 198 individuos sin trombosis como control.	La frecuencia del alelo mutante del factor II en el grupo de pacientes (7.6%) fue significativamente mayor que en los controles (1.2%). El odds ratio para el accidente cerebrovascular isquémico asociado con la presencia del alelo mutante fue de 5.1.
G Young et al.	EE. UU./2003	<18 años	Estudio de consorcio	Determinar las manifestaciones clínicas de la mutación de la protrombina en niños.	38 niños	El 37% (14 de 38) de los niños tenían trombosis del sistema nervioso central.
Pezzini A et al.	Italia/2003	<45 años	Estudio de casos y controles	Investigar la asociación entre trastornos trombofílicos hereditarios y accidentes cerebrovasculares relacionados con foramen oval permeable (PFO) en adultos jóvenes.	125 sujetos consecutivos con accidente cerebrovascular isquémico; 149 sujetos de control emparejados por edad y sexo.	La variante PT(G20210A) fue más frecuente en el grupo PFO+ en comparación con los controles y el grupo PFO- (PFO+ vs. controles, 11% vs. 2%; PFO+ vs. PFO-, 11% vs. 1.1%).

Justo Aznar et al.	España/2004	<50 años	Estudio de casos y controles	Determinar el papel de las mutaciones Factor V Leiden y protrombina G20210A en adultos jóvenes con accidente cerebrovascular isquémico criptogénico.	49 pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico comparados con controles.	El odds ratio para el accidente cerebrovascular criptogénico fue de 3.75 para PT 20210.
Kim RJ et al.	EE. UU./2003	<55 años	Análisis de subgrupos y metaanálisis	Determinar la asociación entre las mutaciones Factor V Leiden, protrombina G20210A y C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa con eventos en el sistema arterial.	56 estudios con 54,547 personas.	La asociación entre la mutación G20210A y el evento isquémico arterial fue modesta (OR, 1.32). Los análisis de subgrupos en pacientes más jóvenes revelaron una asociación ligeramente más fuerte.
Jiang B et al.	EE. UU./2014	<55 años	Metaanálisis	Determinar la asociación entre la mutación protrombina G20210A y el accidente cerebrovascular isquémico en una población de casos y controles blancos, seguido de un metaanálisis de los estudios.	2,305 casos de población blanca de ascendencia europea.	La mutación de la protrombina se asoció con un aumento significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en adultos ≤55 años (OR=1.4); la significancia aumentó con la adición de los resultados de GEOS (OR=1.5).
Sarecka-Hujar B et al.	Polonia/2017	Niños, adultos jóvenes	Metaanálisis	Abordar la relación entre el polimorfismo FII 20210G>A y eventos arteriales.	No especificado	No se proporcionan resultados específicos en la tabla.

Modificado por: Camila Andrade.  
Fuente: (Poudel et al., 2020)

En la tabla 14 se puede observar los diferentes diseños de estudio, población y resultados de las pertinentes investigaciones de la asociación entre la mutación G20210A de la protrombina y el accidente cerebrovascular en poblaciones jóvenes.

#### 4.5. Anticonceptivos orales combinados y Estrógenos

Los anticonceptivos hormonales, más los que contienen estrógenos se han relacionado con el aumento de riesgo de trombosis venosa por influir en el sistema de coagulación. Se conoce que los estrógenos pueden inducir a un estado de hipercoagulabilidad más aún si la persona presenta un factor de riesgo como una mutación. Esto se da porque ocurre un aumento en la síntesis hepática de los factores de la coagulación y hace que disminuya los anticoagulantes naturales. En donde los anticonceptivos de segunda y tercera generación son los causantes de este trastorno (Jang et al., 2021).

De acuerdo con el estudio (Jang et al., 2021), se analizaron 13 casos de trombosis asociado al consumo de anticonceptivos orales combinados. En el cual se evaluó edad, factores de riesgo, dosis de estrógeno, tipo de progestina y duración del consumo de AOC.

**Tabla 15.** *Resumen de resultados del estudio*

<b>Variable</b>	<b>Resultados</b>
<b>Casos totales de TEV</b>	13 pacientes
<b>Tipos de TEV</b>	9 EP + TVP, 1 TVP sola, 1 EP sola, 2 trombosis venosa cerebral
<b>Mediana de tiempo desde síntomas hasta consulta</b>	3 días (rango: 1-32 días)
<b>Clasificación de riesgo en EP</b>	1 alto riesgo, 2 intermedio-alto, 7 bajo riesgo
<b>Factores de riesgo adicionales</b>	1 fumadora, 1 con aborto espontáneo, ninguna con antecedente familiar de TEV
<b>Duración del uso de AOC antes del TEV</b>	Mediana: 2 meses (rango: 1-24 meses)
<b>Tratamiento aplicado</b>	Todas con anticoagulación, 1 paciente requirió trombólisis
<b>Mortalidad</b>	0 muertes

Modificado por: Camila Andrade.

Fuente: (Jang et al., 2021)

Los investigadores observaron que durante los primeros meses de consumo de anticonceptivos orales combinados (AOC) suele presentarse una trombosis. Por lo tanto, se sugiere una evaluación de los factores de riesgo antes de iniciar el consumo de AOC. En este estudio se presentó una escasez de información sobre el historial familiar, por lo cual la trombosis puede ser un factor de riesgo independiente al consumo de AOC. (Jang et al., 2021).

#### 4.6. Anticonceptivos de segunda y tercera generación y Estrógenos

En el siguiente estudio (Baratloo et al., 2014), en la cual se evaluó el consumo de anticonceptivos orales de distintas generaciones y el riesgo a presentar una trombosis venosa.

**Tabla 16.** *Riesgo de generación de AO.*

Generación de AO	Riesgo Relativo (RR)
Segunda generación	RR de 1.96 (IC del 95%: 1.45-2.65)
Tercera generación	RR de 3.07 (IC del 95%: 2.11-4.48)
Cuarta generación	RR de 1.53 (IC del 95%: 1.02-2.29)

Elaborado por: Camila Andrade.

Fuente: Jang et al., 2021.

Los anticonceptivos orales de tercera generación presentan un alto riesgo de trombosis venosa en comparación con los de segunda generación. Los de cuarta generación también se encuentran elevados, pero es menos pronunciado. Se debe evaluar el perfil de riesgo trombótico al momento de elegir los AO, y para ello de igual manera a los profesionales de salud deben evaluar los beneficios y riesgos de cada tipo de generación de AO y sobre todo en mujeres que presentan factores de riesgo para trombosis venosa. Se mostro en el estudio igual que la incidencia de una trombosis venosa en mujeres comienza cuando recién está empezando el consumo de AO (Baratloo et al., 2014).

Los anticonceptivos hormonales son uno de los métodos utilizados para prevenir el embarazo, y una forma de tratar los quistes ováricos. Se conoce que contiene hormonas sintéticas tanto estrógeno como progesterona, los cuales son encargados de regular el ciclo menstrual y evitar la ovulación (Baratloo et al., 2014).

El funcionamiento de los estrógenos dentro de los anticonceptivos hormonales consta de:

- **Inhibición de la ovulación:** El estrógeno, en combinación con la progesterona, suprime la liberación de hormonas estimulantes del folículo (FSH y LH) desde la glándula pituitaria. Esto evita la maduración y liberación de óvulos de los ovarios, lo que impide la fertilización.
- **Estabilización del endometrio:** La función de los estrógenos es mantener el revestimiento endometrial de forma estable, reduce el sangrado y mejora el ciclo menstrual.

- Efecto del progestágeno: Espesa el moco cervical siendo el primer efecto anticonceptivo, y mejora el equilibrio hormonal.

En resumen, los estrógenos en los anticonceptivos hormonales no solo contribuyen a la supresión de la ovulación, sino que también estabilizan el ciclo menstrual y optimizan la acción de los progestágenos para una mayor eficacia del método. (Gómez-Tabares, 2020) (Sánchez-Herrera et al., 2021) (Cabrera et al., 2015).

A continuación, se explicará la composición e importancia del estrógeno dentro de los anticonceptivos.

El estrógeno es una hormona sexual, la cual es producida por los ovarios. Su mayor funcionamiento es desarrollar y dar un equilibrio a los órganos sexuales femeninos, al igual ayuda a la regulación del ciclo menstrual de la mujer, el uso de anticonceptivos con estrógenos causa un mayor riesgo de trombosis porque aumenta el Factor VIII y el fibrinógeno (Gómez-Tabares, 2020).

Dentro de los anticonceptivos combinados se encuentra el estradiol en estructuras similares, el cual es producido en el ovario naturalmente. Los estrógenos que más se utilizan son:

- Etinilestradiol: Es uno de los más utilizados en las presentaciones de anticonceptivos orales combinados. Se deriva del estradiol contiene una modificación estructural la cual aumenta la actividad y vida media cuando ingresa en el cuerpo. Inhibe la ovulación al ser combinado con progestina.
- Estradiol Valerato: Se utiliza en las presentaciones de anticonceptivos hormonales combinados. Se encarga de metabolizar de manera rápida para así liberar estradiol, el cual es la forma natural del estrógeno. Tiene un equilibrio y liberación más constante que el etinilestradiol.
- Estradiol Hemihidrato: Utilizada en algunos anticonceptivos hormonales combinados. Su función es metabolizar para liberar estradiol. Tiene una respuesta hormonal más similar a los niveles naturales del estrógeno.

(Cabrera et al., 2015) (Jang et al., 2021)

#### 4.7. Anticonceptivos y Progesterona

La progesterona se encuentra en el grupo de los progestágenos, asimismo se la conoce como la hormona del embarazo y la cual ayuda al desarrollo de los caracteres femeninos secundarios. El uso de progestágenos también es común en las mujeres para prevenir el embarazo. La progestina es una forma de la hormona sintética de la progesterona, la cual es la hormona que el cuerpo produce innatamente (Jang et al., 2021).

La función de esta minipíldora de noretisterona es engrosar el moco cervical, cambios en el endometrio e impedir la ovulación ya que, se relaciona con los receptores de progesterona, también es una forma de terapia de reemplazo hormonal (TRH) que se trata más para mujeres con desequilibrios hormonales y a la par con estrógenos, claramente dependiendo si la persona puede consumir estas dos hormonas tomando en cuenta que no tenga antecedentes de generar una trombosis (Valdés-Bango & Castelo-Branco, 2020). Por otro lado, se diseñó este tipo de progestinas ya que, la progesterona totalmente en píldoras no se absorbe de manera correcta y la metabolización es rápida lo cual no ayuda con los efectos que se quiere como una (TRH) o anticoncepción.

##### 4.7.1. Mecanismo de Acción

Se conoce que los estrógenos aumentan la capacidad de generar trombosis ya que, se eleva el Factor VIII y el fibrinógeno. Cuando se utiliza los anticonceptivos combinados, el objetivo de la progestina es disminuir el riesgo. (Pizzi, 2014)

##### 4.7.2. Tipos de Progestina

Entre los tipos de progestinas se encuentran la noretindrona, el acetato de medroxiprogesterona (MPA), levonorgestrel y la drospirenona cada uno tiene una función y efectos secundarios diferentes. (Jang et al., 2021).

- **Noretisterona/Noretindrona:** se usa para (TRH), endometriosis y menorragia.
- **Acetato de Medroxiprogesterona (MPA):** Se utiliza para prevenir cáncer de endometrio y trastornos de la menstruación.
- **Levonorgestrel:** se utiliza en los dispositivos intrauterinos (DIU), y en ciertos implantes anticonceptivos. Sirve para prevenir el embarazo ya que, tiene gran eficacia y también se le conoce como anticonceptivo de emergencia.
- **Desogestrel:** Es una progestina sintética que se utiliza en anticonceptivos orales combinados. Tiene una menor incidencia de efectos secundarios androgénicos en

comparación con otras progestinas, lo que puede ser beneficioso para algunas personas.

- **Drospirenona:** Es una progestina sintética, se utiliza en anticonceptivos orales combinados. Tiene menor riesgo de retención de líquidos y otros efectos secundarios.
- **Norgestimato:** Es una progestina sintética utilizada en anticonceptivos orales combinados. Tiene propiedades antiandrogénicas, lo que significa que puede ser útil en el tratamiento del acné y el hirsutismo. (Gómez-Tabares, 2020) (Valdés-Bango & Castelo-Branco, 2020).

## CONCLUSIONES

El uso de AOC debe pasar bajo receta médica y control de un profesional de la salud, el cual tome un protocolo de enviar exámenes de trombofilia los cuales indicaran si hay un factor de riesgo o presencia de una mutación la cual no sea compatible con el consumo de anticonceptivos.

En la TVC con un debido tratamiento se busca evitar complicaciones así sea un derrame o daño cerebral se puede tratar dependiendo el caso de gravedad con anticoagulantes, cirugía, o manejar la presión intracraneal.

Un buena detección temprana y rápida del trombo ayuda a que el paciente que está sufriendo de una TVC no pase por un daño neurológico ya que, por la falta de oxígeno al cerebro puede causar un daño permanente como parálisis, inmovilización de alguna zona del cuerpo, problemas de memoria o dificultad del habla. Si se lo trata temprano la función neurológica puede que no se haya afectado tanto y vuelva a funcionar casi normal o normal.

Por ende, una mujer que haya presentado un TVC no debe volver a tomar AOC, tratar los factores de riesgo como mutaciones que predisponen a la formación de coágulos y llevar un estilo de vida saludable con ejercicio el cual ayuda a mejorar la circulación sanguínea.

## RECOMENDACIONES

En el país no se presentan investigaciones sobre la trombosis venosa profunda por consumo de anticonceptivos orales y sus manifestaciones por mutaciones como el G20210A del gen de la protrombina y el MTFHR con sus genotipos.

Se debería concientizar antes a las mujeres sobre el consumo de AOC y sus efectos a largo plazo, que podría causarles especialmente durante los primeros meses de consumo. Los doctores deberían pedir un examen de trombofilia para analizar que la paciente no tenga factores de riesgo o predisposiciones a formar una trombosis antes de administrar AOC. Por parte de los miembros de la salud, se debería vigilar a las mujeres cuando inician el tratamiento y educar sobre los signos y síntomas de una TVP para garantizar una intervención temprana.

De igual manera, cuando se encuentre la paciente bajo tratamiento de anticoagulantes se debe tomar en cuenta que la vitamina K es un antagonista y eliminar alimentos que contengan vitamina K.

## Referencias Bibliográficas

- Ali, Z., Troncoso, J. C., & Fowler, D. R. (2014). Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: an autopsy case report and review of literature. *Forensic Science International*, 242, e52–e55. <https://doi.org/10.1016/J.FORSCIINT.2014.07.007>
- Baratloo, A., Safari, S., Rouhipour, A., Hashemi, B., Rahmati, F., Motamedi, M., Forouzanfar, M., & Haroutunian, P. (2014). The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emergency*, 2(1), 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4614624/>
- Bushnell, C., & Saposnik, G. (2014). Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*, 20(2 Cerebrovascular Disease), 335. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000446105.67173.A8>
- Chilatra, J. M., & Villamizar, I. T. (2015). *Trombosis de senos venosos cerebrales asociado a síndrome antifosfolípidos en un paciente pediátrico*. <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n1/v31n1a09.pdf>
- Dean, L. (2012, March 8). *Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa* - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520345/>
- Dean, L. (2024). Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. *Medical Genetics Summaries*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66131/>
- De-Giorgio, F., Peschillo, S., Vetrugno, G., d'Aloja, E., Spagnolo, A. G., & Miscusi, M. (2015). Cerebral venous sinus thrombosis due to spontaneous, progressive, and retrograde jugular vein thrombosis causing sudden death in a young woman. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, 11(1), 88–91. <https://doi.org/10.1007/S12024-014-9633-9>
- García Cabrera, U., Gracia Vera, J. J., Juárez Díaz, G., Cruz Pérez, J., Becerra Hernández, I., García Cabrera, U., Gracia Vera, J. J., Juárez Díaz, G., Cruz Pérez, J., & Becerra Hernández, I. (2019). Trombosis venosa cerebral en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Medicina Crítica*

(*Colegio Mexicano de Medicina Crítica*), 33(6), 305–310.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-89092019000600305&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092019000600305&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Ghaznavi, H., Soheili, Z., Samiei, S., & Soltanpour, M. S. (2015). Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Hyperhomocysteinemia and Deep Vein Thrombosis in the Iranian Population. *Vascular Specialist International*, 31(4), 109. <https://doi.org/10.5758/VSI.2015.31.4.109>

Gómez-Tabares, G. (2020). Complicaciones provocadas por los anticonceptivos orales combinados. Eventos tromboembólicos. *Ginecol Obstet Mex*, 88(Supl 1), S140–S155. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i>

Hampel, H., Bennett, R. L., Buchanan, A., Pearlman, R., & Wiesner, G. L. (2015). A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(1), 70–87. <https://doi.org/10.1038/GIM.2014.147>

Jang, Y. S., Lee, E. S., & Kim, Y. K. (2021). Venous thromboembolism associated with combined oral contraceptive use: a single-institution experience. *Obstetrics & Gynecology Science*, 64(4), 337. <https://doi.org/10.5468/OGS.20374>

M. Hernández Arriaza, & M. Velasco Troyano. (2024, November 1). *Trombofilia y trombosis - ClinicalKey*. <https://clinicalkey.puce.elogim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0304541224002993>

Middeldorp, S. (2013). Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 11 Suppl 1(SUPPL.1), 180–191. <https://doi.org/10.1111/JTH.12266>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., Altman, D., Antes, G., Atkins, D., Barbour, V., Barrowman, N., Berlin, J. A., Clark, J., Clarke, M., Cook, D., D'Amico, R., Deeks, J., Devereaux, P., Dickersin, K., Egger, M., Ernst, E., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000097>

- Moretti, R., & Caruso, P. (2019). The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/IJMS20010231>
- Pizzi, R. (2014). ANTICONCEPTIVOS ORALES Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO Anticonceptivos orales y tromboembolismo venoso: la controversia de los progestágenos. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 74(3), 145–147. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- Poudel, S., Zeb, M., Kondapaneni, V., Gutlapalli, S. D., Choudhari, J., Sodiya, O. T., Toulassi, I. A., & Cancarevic, I. (2020). Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients. *Cureus*, 12(12), e11984. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.11984>
- Ribo, M., Aires, A., Hospitalar, C., João, S., Mishra, N. K., Cantú-Brito, C., Barboza, M. A., Chiquete, E., Arauz, A., Merlos-Benitez, M., Quiroz-Compeán, A., Barinagarrementería, F., Calderón Guardia, R. A., José, S., & Rica, C. (2018). A Practical Score for Prediction of Outcome After Cerebral Venous Thrombosis. *Frontiers in Neurology*, 9(OCT), 882. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.00882>
- Santos-Bezerra, G. M. dos, Cavalcante, Y. da S., Matos-Neto, P. R., Cavalcante-Neto, J. F., Ponte, K. F. da, Aguiar de Sousa, D., Leal, P. R. L., & Ribeiro, E. M. L. (2022). Cerebral venous thrombosis in Latin America: A critical review of risk factors, clinical and radiological characteristics. *Frontiers in Neurology*, 13, 1017565. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.1017565/FULL>
- Valdés-Bango, M., & Castelo-Branco, C. (2020). *Anticoncepción con solo progestina*. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i>
- Xu, J., Li, K., & Zhou, W. (2019). Relationship between genetic polymorphism of MTHFR C677T and lower extremities deep venous thrombosis. *Hematology (United Kingdom)*, 24(1), 108–111. [https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1526440/ASSET/28CF3F02-EDE7-4DB7-AABC-0906B9DC87B9/ASSETS/IMAGES/YHEM\\_A\\_1526440\\_F0002\\_OC.JPG](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1526440/ASSET/28CF3F02-EDE7-4DB7-AABC-0906B9DC87B9/ASSETS/IMAGES/YHEM_A_1526440_F0002_OC.JPG)

## ANEXOS

### ANEXO 1

*Matriz de estrategia de búsqueda*

Base de datos	Estrategia de Búsqueda-términos MeSH	Fecha de búsqueda	N° de artículos
<b>PubMed</b>	(MTHFR AND Thrombosis)	01/05/2024	179
	(GEN G20210A AND cerebral venous thrombosis)	01/05/2024	0
	GEN G20210A	01/05/2024	3
	(cerebral venous thrombosis) AND (oral contraceptives)	01/05/2024	51
	(cerebral venous thrombosis) AND (prothrombin)	11/03/2025	44
	(cerebral venous thrombosis) AND (MTHFR)	11/03/2025	28
	(cerebral venous thrombosis) AND (combined oral contraceptives)	14/03/2025	10
	(proteins C and S) AND (homocysteine)	15/03/2025	34
	(proteins C and S) AND (homocysteine)	15/03/2025	3
	(proteins C and S) AND (homocysteine) AND (cerebral venous thrombosis)	15/03/2025	32
	(homocysteine) AND (cerebral venous thrombosis)	15/03/2025	10
	(cerebral venous thrombosis) AND (C677T)	15/03/2025	52

	(cerebral venous thrombosis) AND (oral contraceptives)		
<b>Science Direct</b>	(TROMBOSIS) AND (20210)	15/03/2025	32
	(mthfr c677t) AND (cerebral venous thrombosis)	15/03/2025	176
	(mthfr c677t mutation) AND (contraceptives)	15/03/2025	138
<b>Scopus</b>	(mthfr c677t) AND (cerebral venous thrombosis)	15/03/2025	16
	(mthfr c677t mutation) AND (contraceptives)	15/03/2025	4
	(prothrombin g20210a) AND (oral contraceptives)	15/03/2025	37
<b>Springer Journals</b>	(MTHFR) AND (cerebral venous thrombosis)	14/03/2025	0
<b>Taylor&amp;Francis</b>	(MTHFR) AND (ORAL CONTRACEPTIVES)	14/03/2025	21
<b>Scielo</b>	(Gen G20210A)	14/03/2025	3
	(Cerebral venous thrombosis) AND (MTHFR C677T)	14/03/2025	1
	(cerebral venous thrombosis) AND (G20210A)	14/03/2025	1
	(anticonceptivos orales) AND (trombosis venosa cerebral)	14/03/2025	2
	MTHFR	14/03/2025	40

## ANEXO 2.

*Matriz de recolección de información primaria.*

<b>Fuente</b>	<b>Total de la Búsqueda</b>	<b>Número de artículos en fase de identificación</b>	<b>Número de artículos luego de eliminación de duplicados</b>
PubMed	446	64	25
Science Direct	346	22	4
Scopus	57	10	1
Scielo	47	13	2
Taylor & Francis	21	6	1

## ANEXO 3

### Lista de verificación de información de STROBE (von Elm et al., 2007)

Tabla 1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales		
Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes ( <i>missing data</i> ) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resume el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

## ANEXO 4.

Matriz de información de artículos excluidos.

<i>Autor (es)</i>	<i>Año publicación</i>	<i>Título de artículo</i>	<i>Revista URL o DOI</i>	<i>Razón de la exclusión</i>
1. J. Bras. et al.	2018	Trombofilia hereditaria por mutaciones del factor V Leiden G1691A (heterocigota) y del factor FII de protrombina G20210A (homocigota) en un paciente con accidente cerebrovascular isquémico	<a href="https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180016">https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180016</a>	El artículo realiza una descripción en forma general sobre el Factor II & V. Reporte de caso
2. Silvestre GS, Carrara IM, Flauzino T et al.	2024	La variante MTHFR 677C>T (rsRS1801133) se asocia con hiperhomocisteinemia, pero no con gravedad clínica en pacientes con enfermedad arterial periférica	<a href="https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200612">https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200612</a>	Título no acorde al tema de investigación
3. Pescador Marco, Chamorro Lourdes	2021	Accidente cerebrovascular isquémico en un adulto joven	<a href="https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.167">https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.167</a>	El artículo es un reporte de caso
4. Ramírez J, Arrambi C, Galván M, Morales J, Reyes G	2022	Trombosis venosa cerebral en paciente embarazada. A propósito de un caso	<a href="https://doi.org/10.35366/104478">https://doi.org/10.35366/104478</a>	El artículo es un reporte de caso
5. Cruz O, Nieto C, Álvarez L, Cruz Y, Cruz M	2021	Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita	<a href="http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v20n2/1726-6718-scar-20-02-e691.pdf/">http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v20n2/1726-6718-scar-20-02-e691.pdf/</a>	El artículo es un reporte de caso
6. Cabrera,P, Castillo-González Y, Rodríguez-Pérez D, Tejeda-González L, Fonseca-Polanco M, Rubio Blanco Y.	2015	Mutación g20210a del gen de la protrombina: presentación clínica en dos gestantes	<a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0864-02892015000400014&amp;lang=es09537104.2016.1171835?scroll=top&amp;needAccess=true">http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0864-02892015000400014&amp;lang=es09537104.2016.1171835?scroll=top&amp;needAccess=true</a>	El artículo es un reporte de caso

7.	Martínez-Vila E, Domínguez P, Toledano C, Irimia P.	2019	Ischemic stroke of unusual causes. Cerebral venous thrombosis. Silent cerebral infarction	<a href="https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.004">https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.004</a>	El artículo no cuenta con texto completo.
8.	M. D. Andreeva, M. G. Novosartyan, N. V. Samburova, I. V. Khamani	2021	Cerebral circulation disorders in women using combined oral contraceptives	<a href="https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205">https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205</a>	El artículo no cuenta con texto completo.
9.	Mohammad S; Mansour S; Movahedian, Ahmad S, Seyed Ziaeddin Samsam; Salari, Mehri; Tajmirriahi, Marzieh; Asadimobarakeh, Elham; Salehi, Rasoul; Amini G; Ebrahimi E	2015	Factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II GA20210, and methylenetetrahydrofolate reductase in cerebral venous and sinus thrombosis A case-control study	10.4103/1735-1995.165956	El artículo es un reporte de caso control.
10	P. Suchon, M. Ibrahim, P.-E. Morange	2018	Anomalías constitucionales de la coagulación que predisponen a la trombosis venosa	<a href="https://doi.org/10.1016/S1636-5410(17)87864-8">https://doi.org/10.1016/S1636-5410(17)87864-8</a>	El artículo no cuenta con texto completo.
11	R. Gabriel, A. Fevre	2017	Anticoncepción estroprogestágena	<a href="https://doi.org/10.1016/S1283-081X(17)85963-4">https://doi.org/10.1016/S1283-081X(17)85963-4</a>	El artículo no cuenta con texto completo
12	C. Sierra Aisa, A. Moretó Quintana, G Iruín Irulegui, X. Martín Martitegui, J.C. García-Ruiz	2016	Guidelines for the diagnosis of thrombophilia	<a href="https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.024">https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.024</a>	El artículo no cuenta con texto completo
13	Abdallah A. Araji, Helen R. Sawaya, Raja A. Sawaya	2014	Gene Mutations and Stroke in the Young Adult	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.027">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.027</a>	El artículo no cuenta con texto completo
14	Jinyan Zhao, Xianghong Li, Qing Chen	2024	Effects of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome	<a href="https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148504">https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148504</a>	El artículo no cuenta con texto completo
15	Najiba Fekih-Mrissa, Meriem Mrad, Sarra Klai, Malek Mansour, Brahim Nsiri, Nasreddine Gritli, Ridha Mrissa	2013	Methylenetetrahydrofolate Reductase (C677T and A1298C) Polymorphisms, Hyperhomocysteinemia, and	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011</a>	El artículo no se encuentra dentro de los años establecidos

		Ischemic Stroke in Tunisian Patients			
<b>16</b>	Z. Ali, J.C. Troncoso, D.R. Fowler.	2014	Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: An autopsy case report and review of literature	<a href="https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.07.007">https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.07.007</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>17</b>	Bastos M, Stegeman BH., Rosendaal FR., Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM	2014	Píldoras anticonceptivas y trombosis venosa	<a href="https://www.cochrane.org/es/CD010813/FERTILREG_pildoras-anticonceptivas-y-trombosis-venosa">https://www.cochrane.org/es/CD010813/FERTILREG_pildoras-anticonceptivas-y-trombosis-venosa</a>	El artículo no cuenta con texto completo
<b>18</b>	Jayantee Kalita, Usha K. Misra, Varun K. Singh, Sunil Kumar, Neeraj Jain	2022	Does gender difference matter in cerebral venous thrombosis?	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.06.016">https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.06.016</a>	El artículo no cuenta con texto completo
<b>19</b>	Laura Dean	2024	Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66131/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66131/</a>	El artículo no cuenta con texto completo
<b>20</b>	Margarida Silva Cruz , Ligia Rodrigues Santos , Tiago Esteves Rodrigues , Francisco Manuel Pereira da Silva , Vera Ferraz Moreira	2022	Venous Thrombosis Has a Constellation of Different Risk Factors: A Case Report and Stateof-the-Art Review	<a href="https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/121095/20221126-26829-gp8g66.pdf">https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/121095/20221126-26829-gp8g66.pdf</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>21</b>	Sapha Shibeeb, Nada Al-Rayashi, Nehal Shams, Tameem Hadvan, Ejaife O Agbani, Atiyeh M Abdallah	2024	Factor V Leiden (R506Q), Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Variants and Thrombophilia in Qatar Biobank Participants: A Case Control Study	<a href="https://doi.org/10.3390/pathophysiology31040044">10.3390/pathophysiology31040044</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>22</b>	Mohammad Saadatnia, Mansour Salehi, Ahmad Movahedian, Seyed Ziaeddin Samsam	2015	Factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II GA20210, and methylenetetrahydrofolate	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4621649/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4621649/</a>	El artículo es un reporte de caso control.

	Shariat, Mehri Salari, Marzieh Tajmirriahi, Elham Asadimobarakeh, Rasoul Salehi, Gilda Amini, Homa Ebrahimi, Ehsan Kheradmand		reductase in cerebral venous and sinus thrombosis: A case-control study		
<b>23</b>	Mingjie Zhang , Bingxin Shi, Mangsuo Zhao	2023	Cerebral venous thrombosis with hyperhomocysteinemia due to loss of heterozygosity at methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) locus: a case report	10.1186/s12883-023-03200-y	El artículo es un reporte de caso control.
<b>24</b>	Soudabeh Hosseini, Ebrahim Kalantar, Maryam Sadat Hosseini, Shadi Tabibian, Morteza Shamsizadeh & Akbar Dorgalaleh	2015	Genetic risk factors in patients with deep venous thrombosis, a retrospective case control study on Iranian population	<a href="https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-015-0064-y">https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-015-0064-y</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>25</b>	Belén de la Morena-Barrio, Christelle Orlando, María Eugenia de la Morena-Barrio, Vicente Vicente, Kristin Jochmans, Javier Corral	2019	Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6959168/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6959168/</a>	Título no acorde al tema de investigación
<b>26</b>	Marta Arrighi, Quentin Berton, Emmanuel de Schlichting, Djene Ibrahima Kaba, Paul Roblot, Guillaume Coll	2024	Unmasking hidden risks: cerebral venous sinus thrombosis and spontaneous subdural hematoma in women on oral contraceptives – insights from a case report and systematic literature review	<a href="https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2024.101603">https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2024.101603</a>	El artículo es un reporte de caso control
<b>27</b>	Shirley M Gandhi, Pruthvi Patel, James R Conner	2023	Protein S Deficiency: A Case Report	10.7759/cureus.46864	El artículo es un reporte de caso control
<b>28</b>	Ying Xiong, Ce Bian, Xiaojuan Lin, Xiaoli Wang, Kehui Xu and Xia Zhao	2020	Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary	<a href="https://doi.org/10.1042/B SR20200995">https://doi.org/10.1042/B SR20200995</a>	Título no acorde al tema de investigación

syndrome and ovarian cancer					
<b>29</b>	Payam Khomand, Kambiz Hassanzadeh	2016	A case-series study of cerebral venous thrombosis in women using short course oral contraceptive	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4912675/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4912675/</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>30</b>	Feng Xu, Cuifang Liu, Xiaobo Huang	2017	Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5758241/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5758241/</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>31</b>	Somayeh Moeindarbari, Nazanin Beheshtian, Shima Hashemi	2022	Cerebral vein thrombosis in a woman using oral contraceptive pills for a short period of time: a case report	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9251923/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9251923/</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>32</b>	Soujanya Sodavarapu, Saiyed W Ali, Megha Goyal	2019	Trombosis del seno venoso cerebral con parálisis bilateral del abducens en un paciente con mutación heterocigótica de la protrombina G20210A	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6903878/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6903878/</a>	El artículo es un reporte de caso control.
<b>33</b>	B.S.B. Salomi, Christhunesa Soundararajan Christudas, Sanjith Aaron, Vijay Prakash Turaka	2020	Prothrombin G20210A polymorphism in patients with venous and cryptogenic arterial strokes among ethnic groups in south and north India	10.4103/0970-258X.291290	El artículo es un reporte de caso
<b>34</b>	Maria Concetta Giofrè, Francesca Napoli, Daniela La Rosa, Alessia Caruso, Natascia Laganà, Lucia Orlando Settembrini, Antonino Saitta, Antonio Giovanni Versace	2017	Recurrent Thrombosis: A Case of Hereditary Thromboembolism	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5683683/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5683683/</a>	Título no acorde al tema de investigación
<b>35</b>	C Weimar, J Beyer-Westendor, FO Bohmann, G Hahn, S Halimeh, S Holzhauser, C Kalka, M Knoflach, H-C Koennecke, F	2024	New recommendations on cerebral venous and dural sinus thrombosis from the German consensus-based (S2k) guideline	10.1186/s42466-024-00320-9	Título no acorde al tema de investigación

	Masuhr, M-L Mono, U Nowak-Göttl, E Scherret, M Schlamann, B Linnemann				
<b>36</b>	Marcia Machado, Daniela Neto, Silvia Nunes, Cristina Cunha, Carlos Fernandes, Glória Alves, Jorge Cotter	2022	The Importance of MTHFR C677T/A1298C Combined Polymorphism in Deep Vein Thrombosis: A Case Report	10.7759/cureus.29265	El artículo es un reporte de caso
<b>37</b>	Renuka Munshi, Falguni Panchal, Vrinda Kulkarni, Ajay Chaurasia	2019	Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in healthy volunteers and its correlation with homocysteine levels in patients with thrombosis	10.4103/ijp.IJP_215_19	El artículo es un reporte de caso
<b>38</b>	Dhanashree Peddawad	2021	Intracranial Major Artery and Venous Sinus Thrombosis in a Young Male with MTHFR Mutation and Protein S Deficiency	10.1159/000520434	Título no acorde al tema de investigación
<b>39</b>	Alexandru Bostan, Laura Cătălina Țăpoi, Marian Nicolae Barcan, Laura Florea	2021	Cerebral vein thrombosis associated with MTHFR A1289C mutation gene in a young postpartum woman	10.22551/2019.22.0601.10150	El artículo es un reporte de caso
<b>40</b>	Ana Gales, Marion Masingue, Stephanie Millecamps, Stephane Giraudier, Laure Grosliere, Claude Adam, Claudio Salim, Vincent Navarro and Yann Nadjar	2018	Adolescence/adult onset MTHFR deficiency may manifest as isolated and treatable distinct neuropsychiatric syndromes	10.1186/s13023-018-0767-9	Título no acorde al tema de investigación
<b>41</b>	Eulo Lupi-Herrera, María Elena Soto-López, Verónica Guarner-Lans	2018	Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease	<a href="https://doi.org/10.1177/1076029618780344">https://doi.org/10.1177/1076029618780344</a>	No profundiza en los métodos de interés como la TVC

42	José Carlos Arévalo-Lorido, Juana Carretero-Gómez	2015	Cerebral Venous Thrombosis with Subarachnoid Hemorrhage: a Case Report	<a href="http://www.clinmedres.org/content/13/1/40.long">http://www.clinmedres.org/content/13/1/40.long</a>	El artículo es un reporte de caso
43	JPK Chen, A Rees, CH Coughlan, W Goodison, E Murphy, A Chandratheva	2023	Ischaemic stroke with multi-focal venous and arterial thrombosis due to hyperhomocysteinemia: anabolic androgenic steroid use and MTHFR c.667 C>T variant – a case report	<a href="https://doi.org/10.1186/s12883-023-03197-4">https://doi.org/10.1186/s12883-023-03197-4</a>	El artículo es un reporte de caso
44	Favaloro, Emmanuel J.	2019	Genetic Testing for Thrombophilia-Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene Mutation (G20210A)	10.1055/s-0039-1694772	El artículo no cuenta con texto completo
45	Zadro, Renata, Oslakovic, Sandra	2014	Routine tests of haemostasis and low-oestrogen oral contraceptives: What to expect?	10.7754/Clin.Lab.2013.130533	El artículo no cuenta con texto completo
46	Adriana de Góes Soligo, Ricardo Barini, Joyce Maria Annichino-Bizzacchi	2017	Open-access Prevalence of the MTHFR C677T Mutation in Fertile and Infertile Women	<a href="https://doi.org/10.1055/s-0037-1606289">https://doi.org/10.1055/s-0037-1606289</a>	El artículo es un reporte de caso
47	Victoria Carolina González, Nilda Raquel Perovic, María Daniela Defagó	2016	Polimorfismo C677T de la enzima 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y enfermedad cardiovascular	<a href="https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1852-73372016000400008&amp;lang=es">https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1852-73372016000400008&amp;lang=es</a>	Título no acorde al tema de investigación
48	Rengifo Ramos L, Gaviria Arias D.	2014	Genotypic analysis of c677t and a1298c polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase gene and a66g polymorphism in the methionine sintase reductase gene in down syndrome	<a href="https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1852-62332014000100003&amp;lang=es">https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1852-62332014000100003&amp;lang=es</a>	Título no acorde al tema de investigación

49	M.C. Jiménez-González, D. Santiago-Germán, E.F. Castillo-Henkel, J.A. Alvarado-Moreno, J. Hernández-Juárez, A. Leños-Miranda, A. Majluf-Cruz y I. Isordia-Salas	2018	Identificación de factores de riesgo genéticos asociados a la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en jóvenes mexicanos	<a href="https://clinicalkey.puce.e-logim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S021348531830032X">https://clinicalkey.puce.e-logim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S021348531830032X</a>	El artículo es un reporte de caso
50	Andreza Paloma Góes Oliveira, Gyselly de Cassia Bastos de Matos, Marcelo Cleyton da Silva Vieira y Tereza Cristina de Oliveira Corvelo	2024	Retrospective cohort study of the MTHFR C677T/A1298C polymorphisms and human homocysteine levels in Helicobacter pylori infection	<a href="https://clinicalkey.puce.e-logim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0732889324000725">https://clinicalkey.puce.e-logim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0732889324000725</a>	Título no acorde al tema de investigación

## ANEXO 5.

*Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados.*

<i>N°</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Autor (es)</i>	<i>Año publicación</i>	<i>Título del artículo</i>	<i>URL o DOI</i>
1	Taylor & Francis	Jiasheng Xu, Kexin Li, and Weimin Zhou	2019	Relationship between genetic polymorphism of MTHFR C677T and lowerextremities deep venous thrombosis	<a href="https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1526440">https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1526440</a>
2	PubMed	Gabriel Bezerra, Yasmin da Silveira, Paulo Matos, Joaquim Cavalcante, Keven Ferreira, Diana Aguiar, Paulo Lacerda, Espártaco Lima	2022	Cerebral venous thrombosis in Latin America: A critical review of risk factors, clinical and radiological characteristics	10.3389/fneur.2022.1017565
3	PubMed	Sujan Poudel, Mehwish Zeb, Varshitha Kondapaneni, Sai Dheeraj Gutlapalli, Jinal Choudhari, Olusegun T Sodiya, Ijeoma A Toulassi, Ivan Cancarevic	2020	Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients	10.7759/cureus.11984
4	Science Direct	M. Hernández Arriaza, M. Velasco Troyano, A. Mendoza Martínez y V. Jiménez Yuste	2024	Trombofilia y trombosis	<a href="https://clinicalkey.puce.elogim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0304541224002993">https://clinicalkey.puce.elogim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0304541224002993</a>
5	PubMed	Yong-Su Jang, Eun Sil Lee, Yang-Ki Kim	2021	Venous thromboembolism associated with combined oral contraceptive use: a single-institution experience	10.5468/ogs.20374
6	PubMed	Habib Ghaznavi, Zahra Soheili, Shahram Samiei, Mohammad Soleiman Soltanpour	2015	Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Hyperhomocysteinemia and Deep Vein Thrombosis in the Iranian Population	10.5758/vsi.2015.31.4.109

<b>7</b>	PubMed	Alireza Baratloo, Saeed Safari, Alaleh Rouhipour, Behrooz Hashemi, Farhad Rahmati, Maryam Motamedi, Mohammadmehdi Forouzanfar, Pauline Haroutunian	2014	The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4614624/#sec7">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4614624/#sec7</a>
<b>8</b>	PubMed	Cheryl Bushnell, Gustavo Saposnik	2014	Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis	10.1212/01.CON.0000446105.67173.a8
<b>9</b>	Scielo	Uriel García, José Gracia, Guadalupe Juárez, Jocelyn Cruz, Israel Becerra	2021	Trombosis venosa cerebral en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S2448-89092019000600305&amp;lang=es">https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S2448-89092019000600305&amp;lang=es</a>
<b>10</b>	PubMed	Laura Dean	2024	Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66131/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66131/</a>