

TROMBOFILIA EN EDAD REPRODUCTIVA

F.A.S.G.O.

Octubre 2015

INTEGRANTES:

Coordinador: Dr. Latino, J. Omar

Expertos: Dra. De Larrañaga, Gabriela

Dr. Bolati, Hector

Dra. Gerde, Mariela

Dra. Grand, Beatriz

Dra. Voto, Liliana

Secretario: Dr. Udry, Sebastián

GRADOS DE EVIDENCIA:

GRADO 1: ESTUDIO RANDOMIZADO PROSPECTIVO.

1-a: al menos un randomizado de buena calidad (bajo sesgo)

1-b: al menos un randomizado de baja calidad (alto grado de sesgo)

GRADO 2: ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS (REVISIONES SISTEMÁTICAS.

CASO-CONTROL. ESTUDIO DE COHORTE)

2-a: buena calidad metodológica

2-b: mediana calidad metodológica

2-c: baja calidad metodológica

GRADO 3: CASOS O SERIES DE CASOS

3a- buena calidad metodológica

3b- mediana calidad metodológica

3c- baja calidad metodológica

GRADO DE RECOMENDACIÓN:

GRADO A: BUENA EVIDENCIA CIENTÍFICA. Recomendación basada en metanálisis.

GRADO B: EVIDENCIA CIENTÍFICA LIMITADA

GRADO C: EVIDENCIA CIENTÍFICA CON ALTO RIESGO DE SESGO (estudios no randomizados de baja evidencia).

GRADO D: OPINIÓN DEL GRUPO CONSENSO FASGO 2015.

1. Introducción a la Trombofilia

En 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) definieron la **trombofilia** como una **tendencia anormal a la trombosis**, entendiendo por trombosis a un trastorno del sistema sanguíneo con formación de coágulos a partir de sus constituyentes. Sin embargo, la presencia de esta tendencia no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico.

La enfermedad trombótica es multifactorial y multicausal, surge como resultado de la conjunción de varios factores: genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión fenotípica ó clínica individual de la enfermedad. La trombofilia es un factor de riesgo más para desarrollar trombosis.

La trombofilia se clasifica en 2 tipos: Hereditaria y Adquirida.

- **Hereditaria:** cuando se presenta una alteración en algún gen o genes que codifican para factores de la coagulación o para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación ó en el sistema fibrinolítico.
- **Adquirida** se asocia a la presencia de autoanticuerpos y por lo tanto se encuentra, en ocasiones, relacionada con enfermedades autoinmunes. Éstos son los denominados anticuerpos antifosfolípidicos relacionados con el Síndrome Antifosfolípido (SAF).

La importancia de la trombofilia en el embarazo, radica en el hecho que el embarazo es de por sí un estado protrombótico fisiológico.

Históricamente se asoció al Síndrome Antifosfolípido (SAF) con complicaciones obstétricas tales como aborto, recurrente o muerte fetal, asociado en ocasiones con infartos placentarios. Basándose en el concepto que la trombofilia adquirida, producía complicaciones durante el embarazo (RAI 1997) se proyectó esta misma asociación

con las trombofilias hereditarias, sin tener suficiente evidencia para sustentar dicha asociación. Este tema sigue siendo, hasta la fecha, controvertido y es necesario continuar con estudios que determinen, con buen nivel de evidencia, si existe alguna relación entre las pérdidas de embarazo y las trombofilias hereditarias.

Cabe recordar que las causas de aborto espontáneo, en el 50% de los casos no se pueden determinar y son considerados idiopáticos.

Ante la exigencia de los pacientes a los profesionales, en ocasiones, se solicitan estudios de trombofilia sin tener en cuenta la medicina basada en la evidencia incorporando, erróneamente, a las trombofilias como estudio de **rutina** para todas las complicaciones obstétricas. Sin embargo, estos estudios deberían solicitarse sólo ante pacientes con determinadas antecedentes clínicos u obstétricos que desarrollaremos más adelante.

2. Clasificación de las trombofilias.

A) Trombofilia hereditaria.

Las trombofilias hereditarias, son aquellas trombofilias asociadas a mutaciones o polimorfismos de genes puntuales, que producen alteraciones en los constituyentes del sistema de la hemostasia, dando como resultado un aumento o predisposición a formar coágulos.

Las trombofilias hereditarias pueden clasificarse en 2 grupos:

A) Con disminución de función: cuando la mutación afecta a algún gen que está relacionado con la síntesis de moléculas anticoagulantes. En este grupo encontramos al déficit de Antitrombina, de Proteína C y de Proteína S libre.

B) Con ganancia de función: son mutaciones, que afectan el producto, modificando de esta manera la actividad de dicha molécula. En este grupo encontramos la mutación en el Factor V (Factor V Leiden) y en el Factor II (Protrombina G20210A).

Existen ciertas variantes genéticas, como el polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G), la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el polimorfismo asociado al grupo sanguíneo no O (grupo sanguíneo AB0), polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y de la lipoproteína (a), que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia hereditaria y complicaciones obstétricas.

Recordemos que la evidencia de la asociación de trombofilias hereditarias con complicaciones del embarazo no es clara, y es necesario continuar con estudios más profundos y en gran escala. Existen en la actualidad nuevos ensayos clínicos en marcha, por ejemplo el ALIFE2, que compara resultados obstétricos en pacientes con antecedentes de abortos recurrentes y trombofilia hereditaria tratadas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) vs placebo.

Por lo tanto es necesario explicarle a la paciente que la evidencia actual no es concluyente, y que sólo existen algunos estudios de asociación. También hay que tener en cuenta que se trata de estudios genéticos, y por ende, tendrán impacto en el futuro en los pacientes, por lo tanto es necesario realizar una correcta comunicación. A su vez, ante un resultado positivo, todavía no hay evidencia suficiente para asegurar que estos pacientes se beneficiarán con el tratamiento con aspirina y heparina.

Este punto debe comunicarse al paciente, para que la decisión de recibir tratamiento sea consensuada.

Estudios de Trombofilia Hereditaria que se podrían solicitar ante determinadas situaciones obstétricas:

- Resistencia a la Proteína C activada (RPCA)/ -Factor V Leiden (FVL)-si la RPCA está alterada.*
- Protrombina G20210A
- Proteína S Libre
- Proteína C
- Antitrombina

Estudios de Trombofilia Hereditaria que NO se deben solicitar ante complicaciones obstétricas:

- Polimorfismo 4G/5G del PAI-1
- Variante termolábil MTHFR-C677T
- Polimorfismos asociados a grupo sanguíneo

Otros estudios que NO deben solicitarse ante complicaciones obstétricas

- Homocisteína plasmática
- Prueba de respuesta fibrinolítica ante La isquemia (Lisis de euglobulinas pré y post isquemia)
- Factores de la coagulación como VIII, IX, XI.

B) Trombofilia adquirida.

La trombofilia adquirida, está representada por el Síndrome Antifosfolípido ó SAF, que se define como una patología autoinmune sistémica, caracterizada por presentar antecedentes de trombosis arterial y/o venosa y/o complicaciones obstétricas, asociados con el hallazgo de anticuerpos antifosfolípidos circulantes.

Para el diagnóstico de SAF, se deben cumplir los siguientes criterios: al menos un criterio clínico y al menos un criterio de laboratorio positivo confirmados en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia.

Criterios Clínicos para SAF:

1-Morbilidad Obstétrica: (SAF OBSTÉTRICO)

- Uno o más pérdidas de embarazo >10 semanas de gestación, de fetos morfológicamente normales documentado por ultrasonido o por examen directo del feto
- Uno o más nacimientos prematuros <34 semanas de gestación, de neonatos morfológicamente normales debido a pre-eclampsia o eclampsia severa o insuficiencia placentaria severa (peso de placenta Percentilo < 10 y/o infartos placentarios afectando >20% de la placenta)
- Tres o más abortos tempranos <10 semanas de gestación, excluyendo causas maternas anatómicas u hormonales y causas paternas y maternas cromosómicas.

2-Trombosis vascular: (SAF TROMBÓTICO)

Uno o más episodios de trombosis arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imágenes o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial).

Criterios de Laboratorio para SAF:

- Presencia de Inhibidor Lúpico o Anticoagulante Lúpico (LAC) **en al menos dos oportunidades separadas por 12 semanas. (Guías internacionales de la ISTH) y/o**
- Presencia de anticuerpos Anticardiolipina (ACA) IgG y/o IgM; cuantificados por ELISA estandarizado en concentraciones moderadas a fuertes (mayores a 40 GPL ó MPL o mayor al percentil 99), **en al menos 2 oportunidades separadas por al menos 12 semanas y/o**
- Presencia de anticuerpos Anti-βeta-2-Glicoproteína-1 (aβ2GPI) IgG y/o IgM; cuantificados por ELISA estandarizado en concentraciones moderados a fuertes (mayor al percentil 99), **en al menos 2 oportunidades separadas por al menos 12 semanas.**

No cumplen con criterios diagnósticos para SAF:

- Pacientes con alguna prueba de laboratorio positivo, pero sin el criterio clínico
- Pacientes con algún criterio clínico, pero sin el criterio de laboratorio.

3. ¿Como debe estar conformado el Equipo Multidisciplinario para la asistencia de las pacientes con Trombofilia y Embarazo?

El equipo multidisciplinario debe estar constituido por una triada: Obstetra– Neonatólogo-Hematólogo. También cobra importancia el aporte del inmunólogo y/o reumatólogo, principalmente cuando hay otra enfermedad autoinmune asociada.

El Laboratorio de hemostasia donde se realizan los estudios debe contar con personal especializado debido a la dificultad que estos estudios presentan y a que son una herramienta clave en el diagnóstico.

4. ¿En qué situaciones se debe y en que situaciones NO se debe solicitar estudios de laboratorio de trombofilia y cuáles son los tests más apropiados según cada situación?

4.1 Pérdida de Embarazo

A) Menor a 10 semanas:

X=1 Pérdida de Embarazo: NO está indicado el estudio de Trombofilia (Hereditaria / Adquirida). Grado de Recomendación [A].

X=2 Pérdida de Embarazo: NO esta indicado el estudio de Trombofilia Hereditaria. Grado de Evidencia [2c] Grado de Recomendación [A].

Trombofilia Adquirida: CONTROVERTIDO. Se deberá evaluar cada situación en particular. RECOMENDACIÓN [D]

X=>3 pérdidas de embarazo: No se sugiere el estudio de Trombofilia Hereditaria. Grado de Evidencia [2C]. Grado de Recomendación [B]. Está indicado solicitar estudios para Trombofilia Adquirida: Anti-βeta-2-Glicoproteína-1: Ig M / IgG; ACA Ig M / Ig G y Anticoagulante lúpico; ya que cumple criterio clínico para el diagnóstico de SAF. Grado de Evidencia [1B]. Recomendación [A].

B) Mayor o igual a 10 semanas:

X \geq 1 pérdida de embarazo: Se sugiere el estudio de Trombofilia Hereditaria. *Grado De Evidencia [2C]. Grado de Recomendación [B].* Algunos estudios han encontrado cierta asociación con pérdidas tardías (sobre todo X \geq 20 semanas).

Se indica el estudio de Trombofilia Adquirida (Anti- β -2-Glicoproteína-1: Ig M / IgG; ACA Ig M / Ig G y Anticoagulante lúpico) ya que cumple criterio clínico para el diagnóstico de SAF. *Grado De Evidencia [1A]. Recomendación [A].*

4.2 Complicaciones Gestacionales

Preclampsia severa ó eclampsia antes de las 34 semanas, restricción severa de crecimiento intrauterino (RCIU) y desprendimiento de placenta normo-inserta: Es dudoso el estudio de Trombofilia Hereditaria. Por la falta de evidencia científica, el grupo sugiere evaluar cada caso en particular, para realizar dicho estudio. *Grado de Evidencia [2C]. Recomendación [D].*

Se recomienda el estudio de Trombofilia Adquirida: Anti- β -2-Glicoproteína-1: Ig M / IgG; ACA Ig M / Ig G y Anticoagulante lúpico *Grado de Evidencia [2C]. Recomendación [C].*

DATO: Dada la ausencia de evidencia que las mujeres con SAF, con criterio clínico de preclampsia o RCIU, se beneficien con el agregado de HBPM (heparina de bajo peso molecular) la literatura en general no se expide a favor o en contra de este punto. El grupo recomienda su estudio,

porque estas situaciones están contempladas dentro de los criterios diagnósticos de SAF.

4.3 Antecedente de Trombosis

A) Antecedentes de trombosis en familiares de primer grado menores de 50 años: Se indica el estudio Trombofilia Hereditaria. *Grado de Evidencia [1B]. Recomendación [A].* NO solicitar estudios de Trombofilia Adquirida. *Grado de Evidencia [1B]. Recomendación [A].*

B) Antecedentes de Trombosis Personales: Se recomienda el estudio de Trombofilia Hereditaria y Adquirida en mujeres con antecedentes de trombosis con factor de riesgo mínimo, por ejemplo la que ocurre bajo la ingesta de anticonceptivos orales o durante el embarazo. *Recomendación [A].*

NO se recomienda el Estudio de Trombofilia Hereditaria o Adquirida cuando se presenta asociada a factores de riesgo que justifica dicha trombosis, por ejemplo durante la convalecencia de una fractura o cirugía. *Recomendación [A].*

5. ¿Cómo se realiza el seguimiento obstétrico de las pacientes con Trombofilia?

Protocolo de atención y seguimiento sugerido Recomendación **[D]**.

CONTROL MATERNO FETAL

Precoz, frecuente y completo, con examen clínico-obstétrico exhaustivo, donde no sólo se cuantifica la curva ponderal, la altura uterina, tensión arterial y latidos fetales, sino

que también se realiza un examen clínico riguroso, con el objeto de descubrir síntomas o signos, que permitan pesquisar patología concomitante, o una exacerbación de la enfermedad de base.

ECOGRAFIA

Seriada en las semanas 8,11-14, 18,22- 24, 28, 32, 36, 40.

MONITOREO FETAL ELECTRONICO ANTEPARTO

A partir de las 32 semanas

FLUJOMETRÍA (DOPPLER)

A partir de la semana 22 con una periodicidad de 15-21 días.

6. ¿Cómo se debe realizar el tratamiento de los pacientes con Trombofilia Hereditaria y embarazo?

El tratamiento preconizado en este consenso, recurre a la administración de:

Aspirina: 100 mg. vía oral cada 24 hs. Y heparina de bajo peso molecular (HBPM) (por ej:Enoxaparina) 40 mg. vía subcutánea 1 ampolla cada 24 hs. (heparina en dosis profiláctica). Si la paciente pesa más de 85 kg, la dosis deberá ajustarse al peso (80 mg), 1 ampolla cada 24 hs. (heparina en dosis profiláctica).

Ambas medicaciones se indican desde el inicio del embarazo, es decir apenas la paciente toma conocimiento del mismo, suspendiéndose la aspirina en la semana 36 y la HBPM 24 horas antes del parto ó cesarea, reanudándose 12 horas post cesarea ó 6 hs post parto hasta completar 2 a 6 semanas de acuerdo a la presencia o no de complicaciones durante el embarazo y los antecedentes de trombosis .

Recomendaciones en Tratamiento:

A) *Pérdida de Embarazo:*

- ***X>2 Pérdidas de embarazo de <10 semanas:*** Con anticuerpos antifosfolipídicos positivos. Tratamiento con AAS 100mg + HBPM 40 mg/día ***Recomendación [D].***

DATO: es necesario comunicarle a la paciente que no tiene SAF, por que no cumple con los criterios de inclusión para dicha patología.

- ***X≥3 Pérdidas de embarazo de <10 semanas:*** Con anticuerpos antifosfolipídicos positivos (Paciente con SAF). Tratamiento con AAS 100mg + HBPM 40 mg/día ***Recomendación [A].***

X=1 Pérdidas de embarazo de >10 semanas: Con SAF: Tratamiento con AAS 100mg + HBPM 40 mg/día . ***Recomendación A.***

Con Trombofilia Hereditaria: Tratamiento con HBPM 40mg. ***Grado de Evidencia [1B]. Recomendación [B].***

B) *Complicaciones Obstétricas:*

- ***Antecedente de pre-eclampsia severa o eclampsia antes de las 34 semanas o restricción de crecimiento intrauterino severo o desprendimiento normoinserto de placenta*** .Con SAF: Tratamiento con AAS 100mg + HBPM 40 mg. ***Grado de Evidencia [2C]. Recomendación [A].***

Con Trombofilia Hereditaria: Tratamiento con HBPM 40mg. ***Recomendación [D].***

- Ante la falla de tratamiento en pacientes con SAF con AAS 100 mg + HBPM 40 mg se sugiere agregar en un próximo embarazo adicionalmente al tratamiento convencional: hidroxicloroquina (200 mg. Cada 12 horas vía oral) o metil prednisona (10 mg. Día vía oral) ó Gammaglobulina (300 a 400mg x Kg. /día x 5 días x mes, para esta última no hay suficiente evidencia y su costo es muy elevado). **Recomendación [D].**

C) Antecedentes de Trombosis en Familiares de primer grado menores de 50 años:

- Con estudios de trombofilia negativos: tratamiento profiláctico sólo en el puerperio.
- Con estudios de trombofilia hereditaria positivos:
 - A) FVL homocigota / Protrombina G20210 A homocigota/ doble heterocigota (FVL+Protrombina G20210A) / Déficit de Antitrombina: Tratamiento **profiláctico** durante el embarazo, parto y puerperio. **Grado de Evidencia [2B]. Recomendación [B].**
 - B) Con estudios para el resto de las trombofilias hereditarias: realizar vigilancia estricta durante todo el embarazo. Tratamiento profiláctico sólo durante puerperio. **Grado de Evidencia [2C]. Recomendación [C].**

D) Antecedentes Personales de Trombosis:

Se recomienda el tratamiento profiláctico durante el parto y puerperio de las pacientes con antecedentes de trombosis, independientemente si la paciente tenga o no trombofilia. **Recomendación [A].**

7. ¿Cuál es la vía de parto aconsejada en la paciente con trombofilia y embarazo?

Se recomienda la vía de parto vaginal.

NO se recomienda la cesárea programada (a menos que otra causa obstétrica y/o médica lo justifique); se espera el inicio espontáneo del trabajo de parto y llegada semana 38-39 de embarazo, si no se desencadenó espontáneamente, se indica inducción al parto.

BIBLIOGRAFIA

1. *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a. April 2015.*
2. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2).*
3. *Enfermedades hematológicas: desde dentro del corazón. Weixian Xu, Tracy Y. Wang y Richard C. Becker. Rev Esp Cardiol. 2011;64: 606–613.*
4. *Is thrombophilia testing useful? Middeldorp S. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:150-5.*
5. *New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy. Middeldorp S. Thromb Res. 2015;135 Suppl 1:S26-9.*
6. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipidsyndrome (APS). Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. J Thromb Haemost. 2006;4:295-306.*
7. *The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. Lissalde-Lavigne G, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Quéré I, Dauzat M, Marès P, Gris JC. Haematologica. 2005;90:1223-30.*
8. *ALIFE2 STUDY: low molecular Weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia-- study protocol for a randomized controlled trial. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S, et al. Trials. 2015 May 7;16:208.*
9. *Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. Blood. 2004 May 15;103(10):3695-9.*
10. *Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APSobservational study. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, Marès P, Gris JC. Blood. 2014;16:123:404-13.*
11. *Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chaleur C, Bretelle F4, Marhic G, Le Gal G, Debarge V, Lecomte F, Denoual-Ziad C, Lejeune-Saada V, Douvier S, Heisert M, Mottier D Blood. 2015; 2;125:2200-5.*
12. *Lowmolecularweight heparin for prevention of placentamediated pregnancy complications: protocol forasystematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). Rodger MA, Langlois NJ, de Vries J, Rey E, Gris JC, Martinelli I, Schleussner E, Ramsay T, Mallick R, Skidmore B, Middeldorp S, Bates S, Petroff D, Bezemer D, van Hoorn ME, Abheiden CN, Perna A, de Jong P, Kaaja R. Syst Rev. 2014;26;3:69.*
13. *The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. PLoS Med. 2010;15;7(6):e1000292.*
14. *Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European ProspectiveCohort on Thrombophilia (EPCOT). Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, VAN DER Meer FJ, Pabinger I, Palareti G, Preston FE, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. J Thromb Haemost. 2005;3:459-64.*

15. *Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis.* Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. *Lancet.* 2003;15;361:901-8.
16. *Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage.* Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. *Blood.* 2010;115:4162–4167.
17. *Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial.* Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. *Thromb Haemost.* 2011;105:295–301.
18. *TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial.* Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. *Lancet.* 2014;384:1673–1683.
19. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).* Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
20. *TROMBOFILIA Y EMBARAZO.* J O Latino y Cols Editorial ascune..