Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 octubre;85(10):676-684.

Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales

Gutiérrez-Castañeda MR,[1] Font-López KC[2]

Resumen

OBJETIVO: analizar la incidencia, los factores de riesgo y las condiciones de los recién nacidos de madres con trombofilia.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio observacional de serie de casos de pacientes atendidas en el Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, entre los años 2010 a 2016. Se incluyeron todas las embarazadas con diagnóstico de trombofilia establecido con base en el perfil de trombofilias. Todas se trataron con ácido acetil salicílico y heparina de bajo peso molecular a partir del diagnóstico. Todas se vigilaron estrechamente durante el embarazo y puerperio con seguimiento de las condiciones maternas y neonatales, que se capturaron y analizaron en una hoja de Excel.

RESULTADOS: se encontraron 81 casos que representaron una incidencia de 1.06%. La trombofilia más frecuente fue el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (39.5%), seguida de la deficiencia de proteína S (35.8%). Los antecedentes de riesgo más frecuentes fueron: pérdida gestacional recurrente (63%), preeclampsia (23%) y muerte fetal (17%). Los resultados perinatales y maternos postratamiento: 97.6% de neonatos sanos, 2.4% abortos y 4.9% preeclampsia.

CONCLUSIONES: los antecedentes de pérdida repetida de la gestación, restricción del crecimiento fetal, enfermedad hipertensiva del embarazo y muerte fetal deben despertar la sospecha de trombofilia. Con base en lo anterior debe iniciarse el protocolo de estudio para su confirmación. El nacimiento de un recién nacido es factible siempre y cuando la madre y su hijo reciban vigilancia estricta y el tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: trombofilia y embarazo, pérdida gestacional recurrente.

[1] Jefe del servicio de Medicina Materno Fetal, Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, Ciudad de México.
[2] Ginecoobstetra, adscrita al Hospital General de Zona 1-A, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: julio 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia
Mauricio Raúl Gutiérrez Castañeda
guticas@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Gutiérrez-Castañeda MR, Font-López KC. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. Ginecol Obstet Mex 2017 oct;85(10):676-684.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v85i10.1530

Ginecol Obstet Mex. 2017 Oct;85(10):676-684.

Thrombophilia and pregnancy: Incidence, risk factors and perinatal results.

Gutiérrez-Castañeda MR,[1] Font-López KC[2]

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the incidence, risk factors and perinatal outcomes of patients with thrombophilia and pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: Observational study of a series of cases at the General Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. From 2010 to 2016. We included all pregnant women with a diagnosis of thrombophilia, performed with a thrombophilia profile. Treatment with acetylsalicylic acid and low molecular weight heparin was started since diagnosis. Pregnancy and puerperium surveillance was performed with observation of results, which were captured and analyzed with the Excel program.

RESULTS: There were 81 cases, with an incidence of 1.06%. The most frequent thrombophilia was the antiphospholipid antibody syndrome 39.5%, followed by the protein S deficiency 35.8%. The most frequent risk factors were: recurrent gestational loss 63%, preeclampsia 23% and fetal death 17%. Perinatal outcomes after treatment: 97.6% of healthy neonates, 2.4% of abortions and 4.9% of preeclampsia.

CONCLUSIONS: A history of repeated gestational loss, fetal growth restriction, hypertensive pregnancy and fetal death should lead to suspected thrombophilia; With the obligation to carry out study protocol for confirmation. Reproductive success is feasible, if the binomial is subjected to strict monitoring and timely treatment.

KEYWORDS: Thrombophilia and pregnancy; Recurrent gestational loss

[1] Jefe del servicio de Medicina Materno Fetal, Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, Ciudad de México.
[2] Ginecoobstetra, adscrita al Hospital General de Zona 1-A, IMSS, Ciudad de México.

Correspondence
Mauricio Raúl Gutiérrez Castañeda
guticas@hotmail.com

ANTECEDENTES

La trombofilia es un padecimiento que se caracteriza por la tendencia exagerada a desencadenar eventos trombóticos por una alteración en los mecanismos de la coagulación. La enfermedad puede ser genética o adquirida y cuando se agrega a los cambios fisiológicos de hipercoagulabilidad durante el embarazo se incrementa el riesgo de pérdida gestacional, temprana o tardía, y la morbilidad perinatal. Si se recibe el tratamiento adecuado y oportuno el riesgo disminuye.

Las trombofilias se clasifican en hereditarias y adquiridas.

Hereditarias. Alteración o polimorfismo en cualquier gen que codifica para un factor de la coagulación o para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación o en el sistema fibrinolítico. Incluyen a las que disminuyen su función como: deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y las que aumentan su función: resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden), factor II (mutación G20210A de la protrombina) y la mutación MTHFR del gen C677T e hiperhomocisteinemia. La mutación del factor V de Leyden constituye 50 a 60% de las causas de trombofilia hereditaria.[1]

Adquiridas. Se asocian con anticuerpos, y están representadas por el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAAF), definido como una enfermedad autoinmunitaria sistémica, caracterizada por trombosis arterial o venosa o complicaciones obstétricas. Para establecer el diagnóstico deben tener, al menos, un criterio clínico y uno de laboratorio positivo confirmados en dos ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia.[2]

Este padecimiento no implica, necesariamente, que sobrevendrá un evento tromboembólico,[3] porque este depende de varios factores: genéticos, ambientales, estilo de vida y, sobre todo, el embarazo. Este padecimiento se detecta seis veces más en embarazadas que en la población general.[4] Esto se debe a que durante el embarazo hay un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, con factores coagulantes aumentados (Von Willebrand, factor VIII, factor V y fibrinógeno) y con concentraciones disminuidas de anticoagulantes naturales (reducción de la proteína S, resistencia aumentada a la anticoagulación de la proteína C). Este padecimiento es responsable de más de la mitad de los eventos tromboembólicos durante el embarazo.[5] La enfermedad tromboembólica sigue siendo causa de muerte materna y constituye alrededor de 1.7% de las causas de muerte durante el embarazo o puerperio.[6] Se piensa que 50% de las mujeres que padecen esta enfermedad tienen, al menos, una trombofilia; sin embargo, la mitad de las pacientes con trombofilia cursan el embarazo sin contratiempos.[7]

Algunos estudios y metanálisis han encontrado una asociación significativa entre trombofilia y tromboembolismo venoso, incluso 34 veces más,[8] sobre todo cuando coexiste la mutación del factor V de Leyden en su variante homocigótica.[9] Otros estudios han reportado que existe un riesgo 3.6 mayor de muerte fetal[10] y de 8.8 para pérdida gestacional recurrente.[11]

Las condiciones obstétricas asociadas con las trombofilias son: pérdida gestacional recurrente, muerte fetal temprana o tardía, preeclampsia-eclampsia, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta. Esto significa que la asociación de trombofilia y embarazo representa un alto riesgo de pérdida gestacional.[12-14] Sin embargo, hay controversia en la relación del tipo de trombofilia y el pronóstico gestacional adverso, porque hay publicaciones que no respaldan esa asociación,[15] y no existen suficientes estudios con una buena calidad metodológica para afirmar o descartar tal concomitancia.[16,17]

En la bibliografía se encuentran muchas publicaciones internacionales pero muy pocos estudios nacionales que describan la trombofilia, tampoco hay reportes de este padecimiento ni de su curso durante el embarazo.

El objetivo de este estudio consiste en analizar la incidencia de pacientes con trombofilia y embarazo y los antecedentes que motivaron a investigar la trombofilia y las condiciones al nacimiento de la madre y su hijo.

MATERIALES Y MÉTODOS[1]

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una serie de casos de pacientes atendidas en el Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE entre los meses de enero de 2010 a diciembre de 2016. Se incluyeron todas las pacientes embarazadas con diagnóstico de trombofilia establecido previo o durante el embarazo actual y que aceptaron recibir tratamiento anticoagulante. Criterios de exclusión: pacientes que no continuaron con la consulta prenatal en esta unidad.

La sospecha clínica se dio por los antecedentes de riesgo asociados con trombofilia: pérdida gestacional recurrente (2 o más), antecedente de preeclampsia severa, síndrome de HELLP, muerte fetal y trombosis venosa de miembros pélvicos; además, hematoma retrocorial persistente en la gestación actual. El diagnóstico se confirmó con los resultados del perfil de trombofilias: resistencia a la proteína C activada, proteína S, proteína C y antitrombina III, anticuerpos IgG e IgM anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Cuando estos resultados se reportaron normales, se solicitaron estudios complementarios: beta-

2-glicoproteína 1, así como el perfil de mutación genética para trombofilias: factor II (mutación G20210A de la protrombina) y la mutación metiltetrahidro folatorreductasa MTHFR del gen C677T. Los valores diagnósticos de cada uno de los estudios solicitados se muestran en el **Cuadro 1.**

Enseguida de establecer el diagnóstico se inició el tratamiento sugerido por el *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)* para pacientes de alto riesgo,[18] consistente en 100 mg al día, por vía oral, de ácido acetil salicílico y 1 mg/kg/peso al día de heparina de bajo peso molecular subcutánea, instruyendo a las pacientes para su autoaplicación.

A todas las pacientes se les dio seguimiento y control prenatal en el servicio de Perinatología del mismo hospital, como lo indica la Norma Oficial Mexicana. Como medida adicional se les realizó control ultrasonográfico para determinación de la curva de crecimiento y flujometría cada 2 a 3 semanas hasta el nacimiento. Se les suspendió el ácido acetil salicílico a la semana 35 de gestación y la heparina de bajo peso molecular un día previo al nacimiento, continuándola 8 horas posteriores a éste durante las seis semanas siguientes. Para la recolección y análisis de los datos se utilizó el programa de Excel. Se calcularon las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se atendieron, por primera vez, 7,727 embarazadas. Entre ellas, se identificaron 82 pacientes con trombofilia, lo que da una incidencia de 1.06%. Se excluyó una paciente por no continuar su atención prenatal en esta unidad. Ocho pacientes ya tenían diagnóstico de trombofilia y a las otras 73 se les diagnosticó durante el embarazo.

Las pacientes con diagnóstico previo al embarazo actual éste se estableció por pérdida gestacional recurrente y trombosis del miembro pélvico, sólo una paciente cursó con un episodio de enfermedad vascular cerebral. La trombofilia más común fue la mutación del factor V de Leyden, seguida de deficiencia de proteína S y síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. **Cuadro 2**

A 73 pacientes se les estableció el diagnóstico de trombofilia durante el embarazo. El

Cuadro 1. Perfil de trombofilias y sus valores diagnósticos

Estudio solicitado	Valor diagnóstico
Proteína S	Actividad menor a 50%
Proteína C	Actividad menor a 70%
Resistencia a la proteína C	Razón menor de 1.8
Antitrombina III	Actividad menor a 80%
Factor V de Leyden	Homocigoto o heterocigoto mutado
Mutación del gen G20210A de la protrombina (Factor II)	Homocigoto o heterocigoto mutado
Mutación de la MTHFR del gen C677T	Homocigoto o heterocigoto mutado
*Anticardiolipinas IgG e IgM	Título mayor del doble del control
*Anticoagulante lúpico	Título mayor del doble del control
*Beta 2 glicoproteína 1	Título mayor del doble del control

* Por criterios de Sapporo[25]

Cuadro 2. Pacientes con diagnóstico previo de trombofilia

n	Antecedente	Tipo de trombofilia
1	Enfermedad vascular cerebral	Deficiencia de proteína S
1	Muerte fetal-trombosis pélvica	Deficiencia de proteína S y mutación del factor V de Leyden
2	Trombosis de miembro pélvico	Mutación del factor V de Leyden
1	Muerte fetal-preeclampsia severa	Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos
3	Pérdida gestacional recurrente	Mutación del factor V de Leyden/SAAF

promedio de edad fue de 34.5 años con una desviación estándar de 5.2. Entre los antecedentes obstétricos se encontraron 5 pacientes primigestas, 8 sin aborto, 17 con un aborto, 32 con 2 abortos, 13 con 3 abortos y 6 con 4 abortos. **Figura 1**

La trombofilia más frecuente fue la adquirida: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en 32 casos (39.5%), seguida de deficiencia de proteína S en 29 casos (35.8%), deficiencia de proteína C, 25 casos (30.8%), mutación del factor V de Leyden 5 casos (6.1%), 4 casos con mutación de la metiltetrahidro folatorreductasa (MTHFR) del gen C677T (4.9%), 2 casos de deficiencia de antitrombina III (2.4%) y 2 casos con mutación G20210A de la protrombina (2.4%). **Figura 2** Quince pacientes tuvieron más de un tipo de trombofilia.

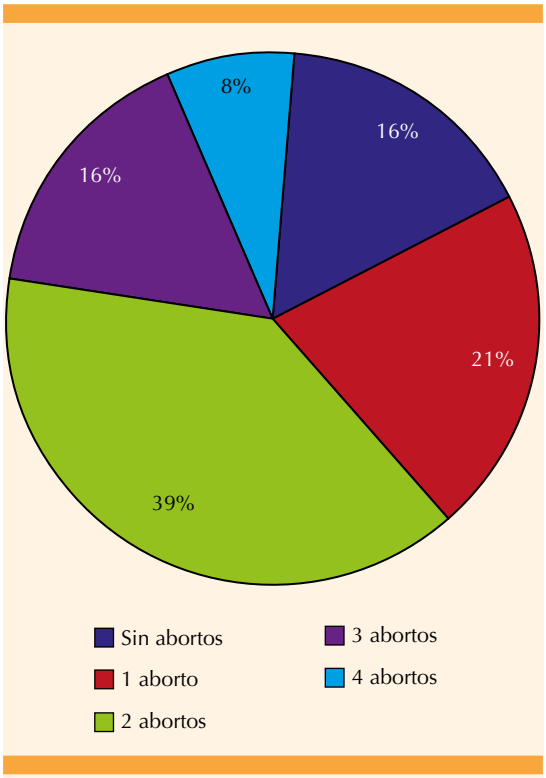


Figura 1. Antecedentes obstétricos.

En la mayoría de las pacientes el diagnóstico se estableció durante el primer trimestre del embarazo, en las semanas 8 a 13. A 19 pacientes se les diagnosticó en el segundo trimestre y sólo una en el tercer trimestre. **Cuadro 3**

Los antecedentes de riesgo de las pacientes, motivo de investigación de trombofilias, fueron: pérdida gestacional recurrente (dos más abortos), restricción del crecimiento o muerte fetal en embarazos previos, enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo (sobre todo preeclampsia severa, eclampsia y síndrome de HELLP), hematoma retrocorial persistente o de gran tamaño, trombosis en los miembros pélvicos, tromboembolia pulmonar y otros datos de tromboembolismo, como trombosis pélvica o enfermedad vascular cerebral. Algunas pacientes tuvieron más de un factor de riesgo; sin embargo, la pérdida gestacional recurrente fue el antecedente más observado. **Figura 3**

Los resultados perinatales mostraron que 11 pacientes (13.5%) tuvieron parto, 2 (2.4%) aborto y 68 (83.9%) cesárea, esta última por indicaciones

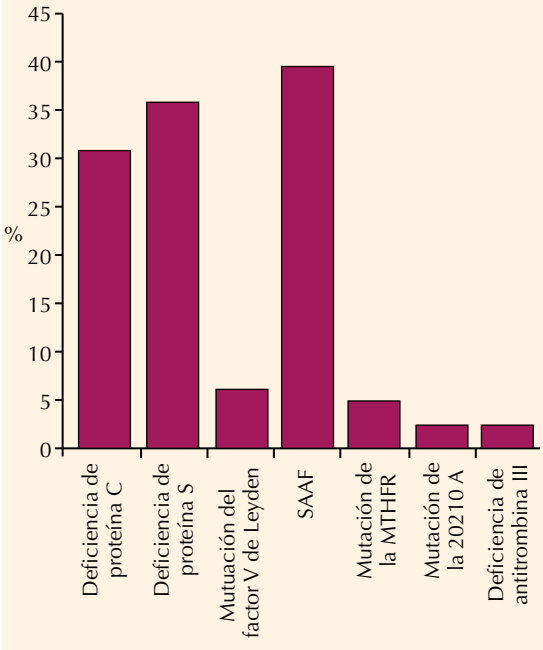
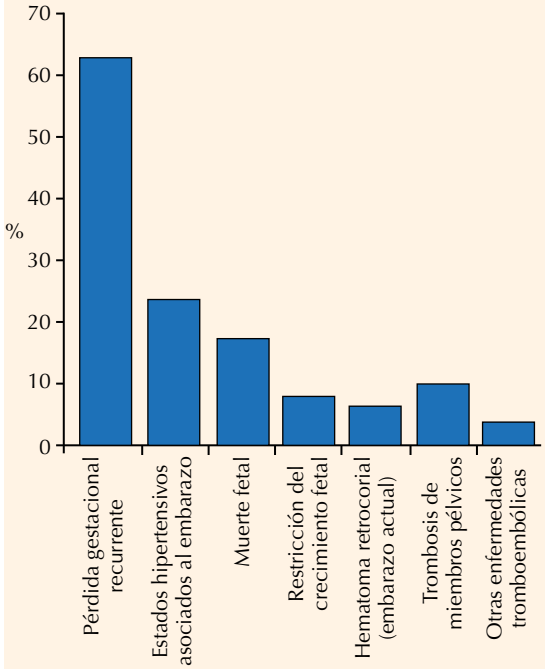


Figura 2. Tipos de trombofilia.

Cuadro 3. Momento del diagnóstico de trombofilia

Edad gestacional al diagnóstico	n %
Primer trimestre	53 (72.6%)
Segundo trimestre	19 (26%)
Tercer trimestre	1 (1.3%)



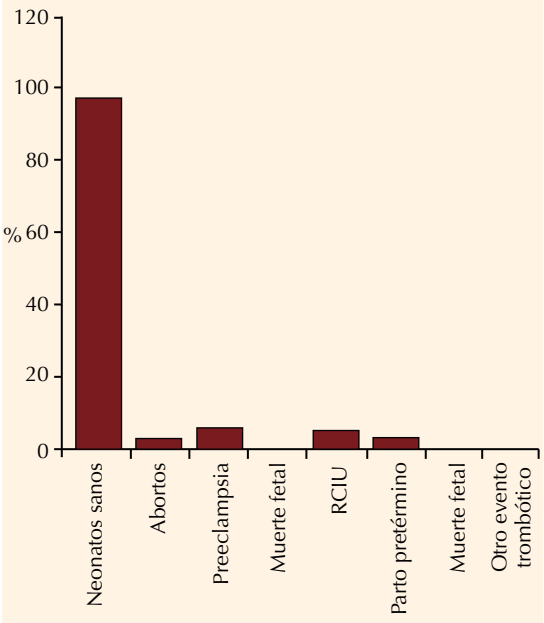
Antecedentes	n	%
PGR	51	62.9
Estados hipertensivos	19	23.4
Muerte fetal	14	17.2
RCIU	5	6.1
Hematoma	4	4.9
Trombosis de miembros pélvicos	8	9.8
Otras	3	3.7

Figura 3. Antecedentes de riesgo de trombofilia.

obstétricas. La morbilidad durante el embarazo fue: 4 pacientes (4.9%) tuvieron preeclampsia, 2 (2.4%) parto pretérmino a las 34 semanas y 3 (3.7%) restricción del crecimiento fetal. Ninguna paciente tuvo eventos trombóticos y tampoco se detectó alguna complicación durante las seis semanas de seguimiento de puerperio. El promedio de peso al nacimiento de los neonatos fue de 2887 g (1770-3800 g). No se registró ninguna muerte perinatal. **Figura 4**

DISCUSIÓN

En México existen pocos estudios que reporten la incidencia, el tipo de trombofilia más frecuente, y las condiciones de los recién nacidos hijos de estas pacientes. En nuestra unidad hospitalaria encontramos que las trombofilias en el embarazo tienen una incidencia de 1.06%, similar a lo publicado internacionalmente. Lo que determina la importancia de estudiar la asocia-



Antecedentes	n	%
Neonatos sanos	79	97.6
Aborto	2	2.4
Preeclampsia	4	4.9
RCIU	3	3.7
Parto pretérmino	2	2.4
Muerte fetal	0	0
Otro evento trombótico	0	0

Figura 4. Resultados perinatales.

ción de trombofilia y embarazo no radica en su frecuencia, sino en las repercusiones obstétricas adversas que puede ocasionar, como: pérdida gestacional recurrente, muerte fetal, restricción del crecimiento fetal, enfermedad hipertensiva del embarazo, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y otros eventos tromboembólicos con una elevada morbilidad y mortalidad materna, fetal y perinatal.

En esta serie de casos se observó que la trombofilia más frecuente fue la adquirida, como lo reporta la bibliografía; es decir, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, porque casi 40% de las pacientes lo tuvieron. Sin embargo, la trombofilia hereditaria más frecuente fue la deficiencia de proteína S (35.8%), dato que difiere de lo encontrado en la bibliografía porque más de una tercera parte de todas las pacientes tuvo esta alteración, porcentaje mucho mayor que el reportado en otras series internacionales, en donde la trombofilia más frecuente fue la mutación del factor V de Leyden y la mutación del gen de la MTHFR.[19,20] En la serie aquí reportada se encontró que la mutación del factor V de Leyden fue más frecuente y se relacionó con eventos trombóticos previos al embarazo. En algunas series de casos asocian con mucha más frecuencia a la mutación del gen de la MTHFR, del G202010A y del factor V de Leyden con preeclampsia y otras complicaciones obstétricas.[19,21,22] En este estudio se encontró que 3 de las 4 pacientes que tuvieron preeclampsia, incluso con tratamiento, tuvieron deficiencia de proteína S, lo que obliga a investigar una asociación mayor con este tipo de trombofilia en nuestra población, porque en pocos estudios han tenido resultados similares.[23]

Se encontró que 18.5% de las pacientes tuvieron más de un tipo de trombofilia, lo que se ha relacionado con aumento incluso de 14 veces más de pérdida gestacional.[1] La pérdida gestacional recurrente fue el antecedente más frecuente en estas pacientes, a pesar de que 37% no tenían este factor. Por esto es importante considerar otros antecedentes, como: preeclampsia, muerte fetal o algún evento trombótico para solicitar las pruebas diagnósticas.

Lo más relevante en este estudio fue que los resultados perinatales con el tratamiento fueron muy favorables, 96% de los neonatos eran sanos, la mayoría con Apgar a los 5 min de 9. En ninguna paciente se observaron eventos tromboembólicos. Estos resultados son similares

a los de otras series en donde la tasa de complicaciones es mayor en pacientes sin tratamiento con heparina de bajo peso molecular *versus* las que sí son tratadas.[24]

CONCLUSIONES

Las trombofilias son padecimientos poco frecuentes durante el embarazo; si el pronóstico adverso que implican no se trata, las consecuencias pueden ser adversas:

1. La asociación trombofilia y embarazo tiene una baja incidencia, pero un riesgo elevado de pérdida gestacional.
2. Los antecedentes obstétricos de pérdida repetida de la gestación, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia-eclampsia-síndrome de HELLP y muerte fetal, entre otros, deben despertar la sospecha de trombofilia.
3. La sospecha clínica de trombofilia hace necesario aplicar el protocolo de estudio para su confirmación o exclusión.
4. El nacimiento de un recién nacido vivo y sano y la madre sin secuelas son factibles si ambos reciben un protocolo de vigilancia estricta y el tratamiento se establece oportunamente.
5. Siempre será mejor tratar que no hacerlo, el tratamiento de elección se basa en heparina de bajo peso molecular y dosis bajas de aspirina.
6. La dosificación correcta del anticoagulante, en el periodo cercano a la finalización del embarazo y durante el puerperio es decisiva para que el recién nacido sea sano.

REFERENCIAS

1. Lockwood CJ, Bauer KA. Inherited thrombophilias in pregnancy. May 2017. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy?source=search_result&search=trombofilia+en+el+embarazo&selectedTitle=1~150
2. Erkan Doruk. Ortel TL. Diagnosis of antiphospholipid síndrome. Jul 2017. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-antiphospholipid-syndrome?source=search_result&search=antifosfol%C3%ADpido%20del%20embarazo&selectedTitle=2~150
3. Ceressetto AD, Fassi J, Fondevila H. et. al. Trombofilias. Sociedad Argentina de Hematología. En Guías de diagnóstico y tratamiento. 2015
4. Hasbún HJ, Conte LG. Manejo de la embarazada con trombofilia hereditaria. Rev. Chil Obstet Ginecol. 2003;68:458-470.
5. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. N Engl J Med. 2000;342:424-425
6. INEGI. 2015 http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/
7. Riva E. Trombofilia hereditaria: asociación con ETEV y complicaciones obstétricas. Arch Med Interna 2011; Supl 2: S3
8. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M. et.al. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;191:106-111
9. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et. al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006;10:1-110.
10. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1999;54:754
11. Otero AM. Pou FR. Pons E. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. Rev Med Uruguay 2004;20:106-113
12. Simcox LE, Ormesher L, Tower C. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int. J. Mol. Sci. 2015;16:28418–28428
13. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996; 125:955-960.
14. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, et al. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. J Thromb Haemost 2010; 8:2443-9.
15. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol Clin N Am. 2014;41:133-144

16. Policlínicas de Alto Riesgo Obstétrico de Hospital de Clínicas y Centro Hospitalario Pereira Rossell. Trombofilia y embarazo. Pautas de diagnóstico y tratamiento Thrombophilia and pregnancy - Guidelines for diagnostic and treatment. Arch Med Interna 2011; Supl 2. S1-S7
17. Korin J. Trombofilia y complicaciones del embarazo. Hematología. 2012;16:86-92
18. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122:706-717.
19. Khalafallah AA, Ibraheem AR, Teo, QY, et.al. Review of Management and Outcomes in Women with Thrombophilia Risk during Pregnancy at a Single Institution. ISRN Obstet Gynecol. 2014;1-6.
20. Aguilar HR. Estudio descriptivo de pacientes con complicaciones obstétricas y trombofilias y evaluación de su tratamiento, 2014-2012. RMP. 2014;34:22-30
21. Gao H. Tao F. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis uptodate. Thrombosis Research. 2015;135:339-346
22. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2005;105:182-92.
23. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101:6-14.
24. Bouvier S, Cochery NE, Lavigne LG, et.al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. Blood. 2014;123:414-421
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4:295. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x/abstract.

AVISO PARA LOS AUTORES

Los autores de *GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO* estarán de acuerdo en que los artículos aceptados para publicación serán objeto de una revisión de sintaxis y ortografía del español y editorial para adaptar el escrito al estilo de esta publicación y de las revistas internacionales.