

Factor V de Leiden y factores no genéticos en mujeres cubanas con complicaciones vasculares gestacionales

Leiden factor V and non-genetic factors in Cuban women with gestational vascular complications

Zaimy Achang González¹ <https://orcid.org/0009-0006-2660-3047>

María Teresa Martínez Echeverría² <https://orcid.org/0000-0002-0487-9468>

Inés Virginia Noa Hechevarría^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-0487-9468>

Francisco Sotomayor Lugo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9854-8688>

Beatriz Marcheco Teruel¹ <https://orcid.org/0000-0001-6009-0405>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: inesnoa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Durante el embarazo existe un estado de hipercoagulabilidad que predispone al desarrollo de la trombosis venosa profunda y complicaciones vasculares gestacionales. Las trombofilias hereditarias son factores genéticos que favorecen la ocurrencia de estas dos patologías y la causada por el Factor V de Leiden es la más relacionada con ellas.

Objetivo: Describir la contribución de los factores no genéticos y del Factor V de Leiden en las complicaciones vasculares gestacionales en mujeres de dos provincias cubanas.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en un grupo de 25 pacientes con antecedentes patológicos personales de complicaciones vasculares gestacionales y familiares de trombosis venosa profunda en dos provincias cubanas. La detección del Factor V de Leiden se realizó mediante el estuche comercial *LightMix in-vitro diagnostics kit Factor V* (Leiden).

Resultados: La media para la edad fue 31,68 años y para el índice de masa corporal de 27,34. Los factores de riesgo no genéticos más frecuentes fueron el uso de anticonceptivos orales (52 %), sobrepeso (32 %) y la obesidad (28 %). Las complicaciones vasculares gestacionales más reportadas fueron los abortos a repetición (100 %) y las muertes fetales intrauterinas (16 %). La frecuencia del Factor V de Leiden fue del 8 % para el genotipo heterocigoto, el 92 % restante presentó el genotipo normal. La frecuencia del alelo mutado C fue del 4 %.

Conclusiones: Las complicaciones vasculares gestacionales y los abortos a repetición, son frecuentes en edades reproductivas óptimas. Entre los factores de riesgo no genéticos, predominó el uso continuado de anticonceptivos orales, el sobrepeso y la obesidad en la aparición de las complicaciones vasculares gestacionales en pacientes con sospecha de trombofilias hereditarias. Sin embargo, el Factor V de Leiden no fue frecuente en las mujeres con complicaciones vasculares gestacionales estudiadas.

Palabras clave: trombofilia; aborto habitual; Factor V de Leiden; complicaciones vasculares gestacionales.

ABSTRACT

Introduction: The hipercoagulity of pregnancy predispose to deep vein thrombosis and gestational vascular complications. Hereditary thrombophilias are genetic factors that enhance the occurrence of these pathologies. Factor V Leiden caused conditions are the linked to them.

Objective: To described non-genetic factors in gestational vascular complications and the contribution of Factor V Leiden to them in women from two Cuban provinces.

Methods: A descriptive cross-sectional study was carried out in a group of 25 patients with personal pathological antecedents of gestational vascular complications and deep vein thrombosis from two Cuban provinces. The detection of Factor V Leiden was made by LightMix in-vitro diagnostics kit Factor V (Leiden).

Results: The mean age was 31.68 years and the mean body mass index was 27.34. The most frequent non-genetic risk factors were oral contraceptive use (52%), overweight (32%) and obesity (28%). The most reported gestational vascular complications were repeat pregnancy lost (100%) and intrauterine fetal deaths (16%). The frequency of Factor V Leiden was 8% for the heterozygous genotype; the remaining 92% presented the normal genotype. The frequency of the mutated allele C was 4%.

Conclusions: Gestational vascular complications and recurrent pregnancy loss are frequent at optimal reproductive age. Non-genetic risk factors such as the continued use of oral contraceptives, overweight and obesity are the triggers of gestational vascular complications in patients with suspected hereditary thrombophilias. However, Factor V Leiden was no frequent among studied women with gestational vascular complications.

Keywords: thrombophilia, pregnancy lost, Factor V Leiden; Pregnancy Cardiovascular Complications.

Recibido: 29/11/2021

Aprobado: 18/4/2022

Introducción

Durante el embarazo existe un estado de hipercoagulabilidad que predispone tanto a la aparición de una trombosis venosa profunda (TVP) como complicaciones vasculares gestacionales (CVG). El término CVG comprende un grupo heterogéneo de patologías obstétricas, que incluyen las alteraciones hipertensivas del embarazo (preeclampsia-eclampsia), la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), los abortos a repetición, las pérdidas fetales intraútero y el desprendimiento prematuro de la placenta normoinsera (DPPNI). Todas estas condiciones constituyen resultados adversos del embarazo que hacen una importante contribución a la morbimortalidad materna y fetal en el mundo. Las CVG tienen un origen multifactorial al que contribuyen factores maternos y embriofetales tanto genéticos como ambientales, entre los que se encuentran los trastornos tromboembólicos.^(1,2) Actualmente conocemos que el sistema hemostático desempeña un papel importante en la ovulación, la implantación y la placentación y que, una adecuada circulación placentaria es imprescindible para mantener el embarazo. Por tal motivo, en los últimos años se han tratado de identificar los factores que interfieren en la circulación útero-placentaria y, entre los más estudiados se encuentran las trombofilias hereditarias (TH).^(3,4)

Actualmente se considera a las TH como un problema de salud reproductiva a nivel mundial y se reconoce al Factor V de Leiden (FVL) como el más común de los factores genéticos hereditarios predisponentes de trombosis y CVG.^(1,4)

En estudios realizados en Cuba sobre la prevalencia de diferentes formas de TH se evidencia que el FVL es la más frecuente.^(5,6) Sin embargo, no contamos con estudios que exploren la relación entre el FVL y los factores no genéticos en la aparición de las CVG.

A pesar que investigaciones realizadas en diferentes poblaciones del mundo no han logrado establecer la utilidad de realizar estudios moleculares de trombofilia a todas las embarazadas, se considera importante identificar la frecuencia de la mutación

FVL en mujeres cubanas en edad reproductiva que presentaron CVG, ya que debido a su etiología multifactorial se postula la interacción de los factores no genéticos con los genéticos, y específicamente, con las TH. Sin embargo, existe escasa evidencia disponible sobre la relación entre las TH y las CVG. En este trabajo nos propusimos describir la contribución de los factores no genéticos y del Factor V de Leiden en las complicaciones vasculares gestacionales en mujeres de dos provincias cubanas. Estos resultados permitirán elaborar estrategias para el uso apropiado de los estudios moleculares de TH en mujeres con factores de riesgo de trombosis y antecedentes de CVG, lo que contribuirá a incrementar la natalidad y disminuir la tasa de mortalidad materna y fetal asociada a estas entidades.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en el período comprendido de mayo a octubre de 2019.

De un total de 30 pacientes femeninas controladas y dispensarizadas en la consulta de infertilidad de las provincias de Pinar del Río y Villa Clara, se incluyeron 25 pacientes, 19 de Pinar del Río y seis de Villa Clara. Las pacientes escogidas presentaron antecedentes patológicos personales (7) de complicaciones vasculares placentarias y/o familiares (APF) de trombosis.

Se excluyeron dos pacientes sin historia clínica disponible y tres diagnosticadas con trombofilia adquirida.

Obtención del Acido Desoxirribonucleico (ADN)

Se colectaron 2 mL de sangre periférica en tubos Venosafe® (TERUMO EUROPE nv) con ácido etilendiaminotetraacético dipotásico, en el departamento de extracción de sangre de los Centros Provinciales de Genética Médica de cada provincia. Estos

fueron conservados a 4° C hasta su procesamiento, el cual se realizó en un plazo no mayor de 48 horas después de la toma de muestra.

La extracción de ADN se realizó en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), mediante el método de precipitación salina descrito por *Miller*.⁽⁸⁾ El ADN obtenido se conservó a -20° C hasta su uso.

Estudio molecular

A partir del ADN extraído se determinó el genotipo del FVL mediante una reacción de PCR (del Inglés *Polimerase Chain Reaction*) en tiempo real, en el laboratorio de Genética Molecular del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Las mezclas de reacción se prepararon con el estuche comercial *LightMix in-vitro diagnostics kit Factor V* (Leiden).

Las reacciones de amplificación se realizaron en un termociclador *LightCycler*[®] 96. La interpretación de las curvas de fusión obtenidas se realizó mediante el software 1.1 del equipo, siguiendo las instrucciones del fabricante.⁽⁹⁾

Análisis de los resultados

Toda la información obtenida se vertió en una matriz de cálculo de Microsoft Excel 2010 y se procesó mediante el programa estadístico SPSS versión 20.

Se emplearon medidas de resumen de estadística descriptiva para cada una de las variables a estudiar en dependencia de su clasificación. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución normal se utilizó la media y la desviación estándar.

Las frecuencias genotípicas del FVL se calcularon según la fórmula Binomial de Bernoullí para la expresión matemática de la ley de Hardy Weinberg:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

Donde p^2 = Genotipo homocigoto para el alelo normal

$2pq$ = Genotipo heterocigoto

q^2 = Genotipo homocigoto para el alelo mutado

Para calcular las frecuencias alélicas, sin conocer que la población se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg, utilizamos la siguiente fórmula:

$$p = [2(AA) + (Aa)]/2n \quad q = [2(aa) + (Aa)]/2n$$

Donde p = Alelo normal

q = Alelo mutado

AA = número de genotipos homocigotos con ese alelo

Aa = número de genotipos heterocigotos

n = número total de individuos en la muestra

Aspectos éticos

Esta investigación se acogió a los procedimientos de revisión, control y aprobación, establecidos por los Comité de Ética y de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en la investigación, respetando los principios éticos para las investigaciones biomédicas planteados en la Declaración de Helsinki.

Antes de proceder a los estudios complementarios se les explicó a los pacientes todos los beneficios y riesgos de cada proceder. Se les informó sus resultados en el período de tiempo establecido. También se les comunicó que, de no acceder a

participar en la investigación o abandonarla, no se afectaría la atención médica requerida.

Las muestras de los pacientes que accedieron a participar en el estudio y el ADN obtenido a partir de ellas fueron destruidas una vez terminado el trabajo por lo que no se emplearon con otros fines. Los resultados se informaron a los médicos de asistencia para la evaluación de la conducta a seguir.⁽¹⁰⁾

Resultados

La edad de las pacientes estudiadas osciló entre los 19 y los 40 años para una media de 31,68 años con una desviación estándar de 6,135.

En ellas, el IMC fue de 16,80 a 43,60 para una media de 27,34 con una desviación estándar de 5,78 por lo que, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (11), estas pacientes tenían sobrepeso.⁽¹²⁾

El sobrepeso y la obesidad están presentes en gran parte de la muestra estudiada y se describen los APP de las pacientes (tabla 1).

Tabla 1 - Relación de los antecedentes patológicos personales y el estado nutricional

ESTADO NUTRICIONAL	Antecedentes patológicos personales									
	Ninguna		Trombosis		Diabetes Mellitus		Enfermedades del colágeno		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo peso	1	4,0	0	0	0	0	1	4,0	2	8,0
Normal	6	24,0	2	8,0	0	0	0	0	8	32,0
Sobrepeso	5	20,0	2	8,0	1	4,0	0	0	8	32,0
Obeso	3	12,0	3	12,0	1	4,0	0	0	7	28,0

Las medianas de las pacientes que presentan APP de *diabetes mellitus* y TVP están por encima de las pacientes que no tienen APP y su IMC se encuentra también por encima de 30. Además, en las mujeres que tenían TVP se observa como el bigote

superior es corto lo cual indica que el valor de la mediana se acerca el valor máximo (fig. 1).

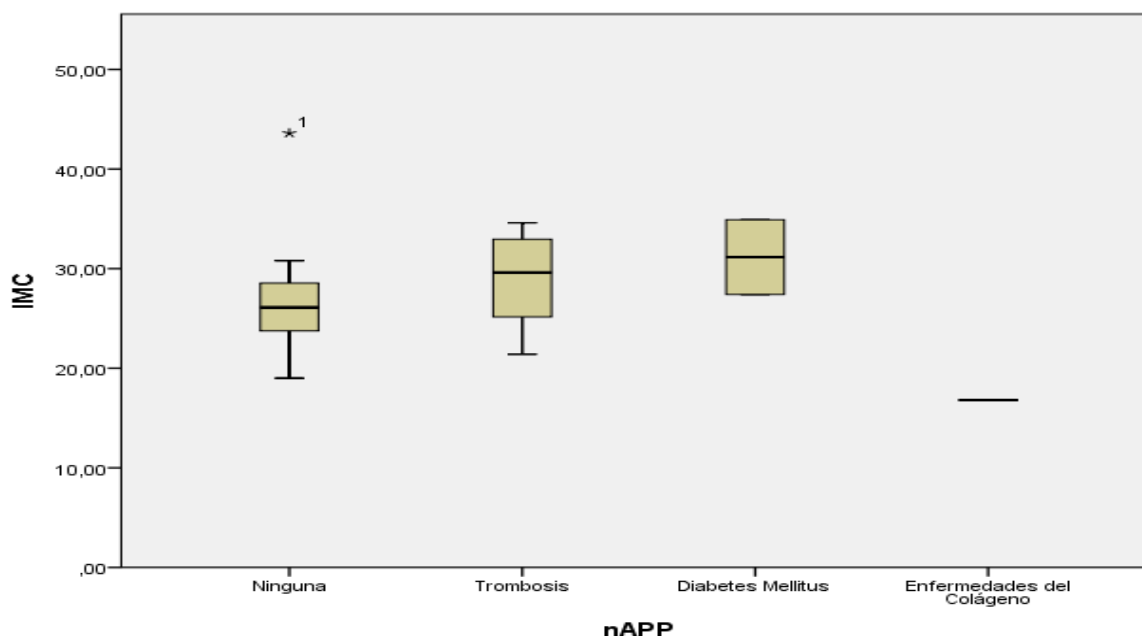


Fig. 1 - Relación del índice de masa corporal con los antecedentes patológicos personales. IMC: Índice de masa corporal nAPP: Antecedentes patológicos personales

Al analizar los factores de riesgos no genéticos asociados a TVP encontramos que un 52 % (13) de las pacientes usaron anticonceptivos orales (ACO) por más de 3 meses. El 12 % (3) empleó la terapia de reemplazo hormonal y un 4 % (1) presentó una cirugía mayor relacionada con la gestación y ese mismo porcentaje tuvo hábito de tabaquismo. Sólo el 20 % (5) de las pacientes estudiadas no presentaron factores de riesgo asociados a TVP.

El grupo más numeroso de CVG estuvo representado por los abortos a repetición observándose en un 100 % de la muestra; seguido por las muertes fetales intrauterinas presentes en un 16 % (4) de los casos.

La hipertensión inducida por el embarazo se reportó en el 12 % (3) del total de la muestra; mientras que el DPPNI, y el parto pre término solo se presentó en el 4 % (1)

de los casos, asociados a abortos a repetición e hipertensión inducida por el embarazo.

Al analizar la frecuencia genotípica del FVL como posible causa de las CVG encontramos que un 8 % (2) de las 25 pacientes estudiadas, eran positivas para la presencia de la mutación en estado heterocigoto, mientras que, el 92 % (23) restante resultó negativo para el estudio molecular. Asimismo, cabe señalar que la frecuencia alélica del alelo mutado C, fue del 4 % (tabla 2).

Tabla 2 - Frecuencia genotípica y alélica del FVL en la muestra analizada

Genotipos (n=25)	n	%	Alelos	N	%
			(n=50)		
GG	23	92,0	G	48	96,0
GC	2	8,0	C	2	4,0
CC	0	0	-	-	-
Total	25	100	Total	50	100

Discusión

Al analizar la edad de las pacientes estudiadas observamos que las CVG son frecuentes durante la etapa reproductiva óptima de la mujer y que su media se encuentra dentro del rango establecido como de riesgo genético incrementado para cromosomopatías y otras entidades de origen genético. No obstante coincide con los resultados de varios estudios realizados en la población española, en las que la media de la edad es 37 años y de 35 años para las CVG y las trombosis gestacionales, respectivamente.^(1,3)

El sobrepeso encontrado en estas pacientes, durante el análisis del IMC se señala como causa importante de CVG. En varios estudios se ha concluido que la obesidad incrementa la posibilidad de complicaciones en el embarazo y en el puerperio. De ellas, las más frecuentes son la TVP, las enfermedades hepáticas, los trastornos del suelo pélvico, la diabetes gestacional, la enfermedad hipertensiva del embarazo, las

distocias, la macrosomía fetal, el aborto espontáneo, el RCUI y el parto pretérmino.^(13,14)

En una investigación realizada en Guatemala, sobre el estado nutricional de las mujeres con CVG se evidenció la presencia de obesidad (33,6 %) y sobrepeso (30,8 %); asociadas fundamentalmente a preeclampsia, abortos incompletos, diabetes gestacional, óbito fetal y macrosomía.⁽¹⁵⁾ Asimismo, en la población española se ha asociado la obesidad y el sobrepeso con las CVG tales como hipertensión inducida por el embarazo, macrosomía fetal, metrorragias y colestasis hepático, con estadística significativa.⁽¹⁶⁾ En un estudio realizado en Cuba se identificó que un 70 % de las mujeres obesas presentaban CVG, principalmente preeclampsia y diabetes gestacional.⁽¹⁷⁾

Los resultados al relacionar los APP de las pacientes con su estado nutricional (tabla 1) coinciden con los de otras investigaciones realizadas en diferentes poblaciones, en las que se observa que el sobrepeso y la obesidad se relacionan directamente con la *diabetes mellitus* y la TVP siendo un factor de riesgo importante en la aparición de estas enfermedades.^(14, 17, 18)

Por otra parte, el riesgo de TVP aumenta en un 8 % por cada 1Kg/m² de IMC que se incrementa por encima del valor normal según un estudio realizado en una muestra de 87 226 mujeres americanas.⁽¹⁹⁾ Igualmente, en un estudio realizado en 8125 pacientes y 23 272 controles, se concluyó que el riesgo de padecer TVP se incrementa dos veces en individuos obesos con respecto a normales según el IMC.⁽¹⁴⁾

Al analizar los factores de riesgos no genéticos asociados a TVP incluidos en este estudio, encontramos que, el uso ACO es el factor de riesgo no genético más frecuentemente observado en esta investigación. Según un estudio reciente, el uso exclusivo de ACO es un importante elemento en la aparición de TVP y combinado con el FVL, el riesgo se incrementa 8 veces. Asimismo, la terapia de remplazo hormonal incrementa el riesgo de TVP de dos a cuatro veces en comparación a

mujeres sin el tratamiento.^(1,20) Por otra parte, la cirugía general mayor es la responsable del 10 al 40 % de las TVP.⁽²¹⁾

Los resultados del análisis de las CVG coinciden con lo planteado en la literatura a nivel mundial, en los que se expone que los abortos a repetición constituyen la CVG más asociada con la TH. Le siguen en orden de frecuencia, las muertes fetales intrauterinas, las cuales se consideran también pérdidas fetales tardías y se encuentran directamente relacionadas a los procesos de insuficiencia placentaria asociados a las TH.^(22,23,24)

Si bien en la literatura se plantea que el 50 % de los abortos de causa desconocida ocurren a consecuencia de una TH,⁽²⁵⁾ en éste estudio se observa que sólo un 8 % de los abortos a repetición fueron causados por el FVL. Esto pudiera deberse a que sólo estudiamos al FVL como causa de TH y no se incluyó en la investigación la determinación del resto de los factores genéticos de las TH y del síndrome antifosfolipídico, que es el responsable del 5 al 18 % de dichos abortos.^(26,27) En un estudio reciente realizado en España, se detectó que la frecuencia del FVL es significativamente mayor en mujeres con abortos a repetición, que el resto de los factores genéticos asociados a las TH.⁽²⁵⁾

Al analizar la frecuencia genotípica del FVL como posible causa de las CVG encontramos que los resultados se corresponden con los reportes realizados en la población de riesgo de América Latina. En Brasil, se demostró una prevalencia de un 3 % en mujeres infértiles y un 8 % en mujeres con CVG.⁽²⁸⁾ En Chile se reportó un 18,2 % en gestantes con eventos trombóticos.⁽²⁹⁾

En los estudios poblacionales realizados en las diferentes regiones del mundo, se ha encontrado que la frecuencia del FVL varía de una población a otra.^(30,31,32) En la población europea y del Medio Oriente oscila entre un 3 - 7 %, mientras que, en el sudeste asiático, Japón, África subsahariana y en las poblaciones indígenas de Australia no se ha reportado la mutación.^(3,33,34,35,36,37,38) En los Estados Unidos de

América, la frecuencia del FVL varía de un grupo poblacional a otro de la siguiente manera: población blanca 5,2 %, población hispana 2 % y población negra 1,2 %.⁽³⁶⁾

La mayoría de los protocolos para el estudio de las TH, señalan que los APF constituyen un criterio para el estudio del FVL como causa de trombosis.^(33,39,40,41)

La penetrancia del FVL depende de varios factores, genéticos o no. Dentro de los genéticos se encuentran el estado de heterocigosis, homocigosis, o pseudodominancia, así como la presencia de la mutación en los familiares de primer y segundo grado de parentesco.

Dentro de los no genéticos se incluyen la edad de presentación y los factores de riesgos asociados a trombosis. Es por ello que es muy difícil establecer el grado de parentesco como un criterio mayor para la presencia de TH.⁽⁴¹⁾

En nuestra muestra sólo 2 pacientes no presentaron APF, pero si APP de trombosis. No obstante, las dos pacientes que presentaron FVL tenían APF de trombosis, una de ellas en primer grado de parentesco, específicamente su padre y la otra en segundo grado de parentesco, específicamente su abuela materna. Sin embargo, ninguna de estas pacientes presentó APP de trombosis, lo cual no se corresponde con la literatura que reporta la aparición de TVP en pacientes con una TH en edades tempranas (< 40 años).⁽⁴¹⁾ Asimismo, la literatura plantea que, el riesgo de presentar una TVP durante la gestación en pacientes heterocigotas que no tienen APF ni APP de trombosis oscila entre un 0,5 y 1,2 % y en mujeres con APP y APF, asciende a un 10 % en las heterocigóticas.^(29,35) Empero, una de las pacientes con el FVL tuvo dos embarazos sin aparición de TVP ni de CVG y comenzó el hábito del tabaquismo posterior a estos embarazos satisfactorios por lo que presentó dos abortos a repetición con una edad gestacional mayor a las 10 semanas, lo cual coincide con la bibliografía donde se reporta que, el FVL es causa de aborto en este periodo gestacional y no antes.^(1,3,24,28,35) y reafirma el carácter multifactorial de las TH y la importancia de la presencia de los factores no genéticos en el desencadenamiento de la TVP y de las CVG. La otra paciente presenta como factor no genético asociado,

el sobrepeso y los abortos han sido en etapas tempranas de la gestación antes de las 10 semanas lo cual pudiera atribuírsele más al propio sobrepeso, que a la presencia de la mutación.^(13,24)

Conclusiones

La contribución de algunos factores de riesgo genéticos y no genéticos en la aparición de las CVG, en pacientes con una posible TH fueron abordados en nuestro estudio. Tanto las CVG como la TH, son enfermedades multifactoriales en las cuales el efecto aditivo de múltiples genes en estrecha interacción con los factores ambientales determina el grado de susceptibilidad a la enfermedad, en cada individuo.

Los resultados indican que las CVG y en especial, los abortos a repetición son frecuentes en edades reproductivas óptimas.

Entre los factores de riesgo no genéticos resaltó el uso continuado de ACO, el sobrepeso y la obesidad como los más importantes en la aparición de las CVG en las pacientes con sospecha de TH. Sin embargo, el FVL factor de riesgo genético de TH abordado en el estudio, no es frecuente en las mujeres con CGV estudiadas.

Referencias bibliográficas

1. Lafalla-Bernad O, Gascón-Mas E, García-Simón R, Domínguez-Cajal M, Obón-Castel B, Vicente-López B, *et al.* Trombofilia, complicaciones vasculares gestacionales, criterios de elegibilidad y consejo anticonceptivo. Prog Obstet Ginecol. 2017 [acceso 15/11/2018];60(2):114-9. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n2/04_Trombofilia_complicaciones_POG-D-15-00135R1.pdf.
2. Martí-Sáez E, Medina-Mallén C, Stevenazzi-Rivas M, López de la Fuente M, Casellas-Caro M, Aguinaco-Culebreras R. Manejo de las complicaciones vasculares

gestacionales y trombosis en la mujer. Prog Obstet Ginecol. 2017 [acceso 06/09/2019];60(2):107-13. Disponible en:

https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n2/03_Prevalencia_Trombofilia.pdf.

3. Martí-Saez E. Trombofilia y embarazo. Prevalencia de trombofilia y manejo terapéutico de mujeres con trombosis o complicaciones vasculares placentarias [Tesis Doctoral]. Barcelona. España: Prevalencia de trombofilia y manejo terapéutico de mujeres con trombosis o complicaciones vasculares placentarias; 2016.

4. Grand B. Complicaciones gestacionales y trombofilia. Hematol. 2016 [acceso 05/10/2018];20(1):70-98. Disponible en:

<https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/07%20vol%2020%202016.pdf>.

5. Castañeda-Travieso M, Carballo-Treto T, Gómez-León M, Torres-Yibar W, Cepero-LLauger K, González-Hernández O. Marcadores de trombosis en pacientes con trombofilia. Rev cub med 2014 [acceso 02/09/2015];53(1):14-24. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100003&lng=es.

6. Castañeda-Travieso M, Carballo-Treto T, Torres-Yibar W, Cepero-LLauger K, Montero-López M, Montero-López X, et al. Síndrome de las plaquetas pegajosas como marcador importante de trombosis en los pacientes con trombofilia. Rev cubana med 2015 [acceso 05/05/2016]54(3). Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000300004&lng=es&nrm=iso>.

7. Somodi L, Beke Debreceni I, Kis G, Cozzolino M, Kappelmayer J, Antal M, et al. Activation mechanism dependent surface exposure of cellular factor XIII on activated platelets and platelet microparticles. J Thromb Haemost. 2022 [acceso 05/12/2019];20(5):1223-35. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9303193/>.

8. Bluth M. Molecular Diagnostics: Basic principles and techniques. En: McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed: Saunders; 2011 August 16, 2011. pp 1376.
9. TIBmolbiol. LightMix in-vitro diagnostics kit Factor V (Leiden). 2019.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013 [acceso 18/06/2021];310(20). Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
11. Kleber C, Sablotzki A, Casu S, Olivieri M, Thoms K-M, Horter J, *et al.* The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing. Crit Care. 2022 [acceso 05/12/2022];26(1):69-. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331308>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8943792/>.
12. World-Health-Organization. Obesity and overweight 2019 [acceso 05/12/2019]. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/cpng7>
13. Noack-Sierra A, Quiroa-Robledo M, Chocó-Cedillos A. Estado nutricional de embarazadas con complicaciones obstétricas y neonatales atendidas en el Hospital Roosevelt. Rev Cient Guat. 2018 [acceso 03/12/2019];28(1):2070-8246. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-963807>.
14. Yang G, De Staercke C, Hooper W. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. Open J Prev Med. 2015 [acceso 19/09/2018];2(4):499–509. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520798/>
15. Lozano-Bustillo A, Betancourth-Melendez W, Turcios-Urbina L, Cueva-Nuñez J, Ocampo-Eguigurems D, Portillo-Pineda C, *et al.* Sobrepeso y Obesidad en el Embarazo: Complicaciones y Manejo. Medical Publishing. 2016 [acceso 15/04/2018];12. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5728813.pdf>

16. Molina Rodríguez V. Complicaciones asociadas al sobrepeso y la obesidad en la mujer durante el embarazo, parto y puerperio inmediato [Tesis Doctoral]. Murcia. España: Universidad de Murcia; 2017.
17. Valdes-Ramos E, Becosme-Rodríguez M. Frecuencia de obesidad y su relación con algunas complicaciones maternas y perinatales en una comunidad indígena. Rev Cub Endoc. 2015 [acceso 03/11/2018];26(3). Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/4/4>
18. Diaz-Diaz J. Enfermedad tromboembólica Venosa. Revisión en medicina interna basada en la evidencia. 2019 [acceso 07/11/2019]:69. Disponible en: <https://meiga.info/mbe/etv.pdf>.
19. Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen P. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. Circulation. 2018 [acceso 03/09/2019];117(93-102). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204>.
20. Waddington A, Ferguson C, Reid RL. Contraception and Venous Thromboembolism: Risk Factors and Clinical Considerations. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017 [acceso 03/06/2019];7:16-30. Disponible en: http://www.scirp.org/pdf/OJOG_2016122314384646.pdf.
21. Gupta N, Bahrgava R. Incidence of Post-Operative Venous Thromboembolism Using Compression Ultrasonography Following Trauma to Spine and Long Bones of Lower Extremity. Open Journal of Orthopedics. 2013 [acceso 08/07/2017]; 3 97-101. Disponible en: http://www.scirp.org/pdf/OJO_2013060616394621.pdf.
22. Aborto espontáneo (aborto natural). Line Health System. 2017 [acceso 02/02/2017]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/ginecología-y-obstetricia/anomalías-del-embarazo/aborto-espontáneo>.
23. González-Bosquet E, Puerto-Navarro B. Aborto. In: Elsevier, editor. Patología del embarazo. Madrid. España. 2019. p. 319-35.

24. Lafalla B. Modelo predictivo de complicaciones vasculares gestacionales [Tesis Doctoral]. Zaragoza. España: Universidad de Zaragoza; 2016. Disponible en: <https://zaguán.unizar.es/record/47872/files/TESIS-2016-057.pdf>
25. Cid-Sáncheza A, Sáez-Zafrab A. Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. Familia SEMG, editor. España: Elsevier; 2015. 16-7 p.
26. CAHT G. Ley de trombofilia. Hematología. 2016 [acceso 02/03/2017];20(1):53-69. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/06%20vol%2020%202016.pdf>.
27. Chaves S, Sanguine V. Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias en edad fértil. In: Salud SdGd, editor. Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS): Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias en edad fértil. Argentina 2018. p.14.
28. Rezende de Andrade J, Valadão-Camargos M, Rezende-Reis MF, Barcelos-Maciel RA, Teixeira-Melo T, Batalha SH, et al. A história obstétrica de gestantes com trombofilias hereditárias. Clin Biomed Res. 2019 [acceso 20/11/2019];144(2357-9730):144-51. Disponible en: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/86858/pdf>.
29. Gutiérrez-Castañeda M, Font-López KC. Trombofilias y embarazo: incidencia, factores de riesgo y resultados perinatales. Ginecol obstet Méx. 2017 [acceso 20/06/2019];85(10):676-84. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017001000676&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
30. Sun H. Factor V: an active player in inflammation. Blood. 2015 [acceso 5/07/2017];126(21):2352-3. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/126/21/2352.full.pdf>.
31. Calvo S. Estudio de la trombofilia y de los factores de riesgo vascular en pacientes con obstrucción venosa retiniana [Tesis Doctoral]. Cantabria. España: Universidad de Cantabria 2017.

32. Ababio GK, Adu-Bonsaffoh K, Abindau E, Narh G, Tetteh D, Botchway B, *et al.* Effects of factor v Leiden polymorphism on the pathogenesis and outcomes of preeclampsia. *BCM Medical Genetics*. 2019;20:189-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0924-6>.
33. Gallo M, Sánchez-Luceros A. Trombofilias Protocolos asistenciales de Hematología. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología; 2018.
34. García-Acuña SM. Análisis mutacional del factor V de Leiden, protrombina G20210A y metilentetrahidrofolato reductasa C677T y A1298C en una muestra de pacientes con susceptibilidad a trombofilia [Tesis de Especialista en Patología Anatómica y Clínica]. Bogotá. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2018
35. Hasbún HJ, Conte L. Manejo de la embarazada con trombofilia hereditaria. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2017;68(6):458-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000600002>.
36. Factor V Leiden Thrombophilia [Internet]. University of Washington. 2018 [acceso 05/06/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301542>.
37. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias hereditarias. *BMJ*. 2014 [acceso 24/09/2017]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=84854>.
38. Tamargo-Pérez de Corcho P, Collazo-Alvarez H, Anta-Pérez Y. Trombofilia hereditaria en la enfermedad tromboembólica venosa. *mciego*. 2018 [acceso 5/08/2018];12(106). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol12_supl1_06/revisiones/r9_v12_supl106.html
39. Torres-Yribar W, Gómez-León M, Carballo-Treto C, Rodríguez-Silva H, Cepero-Llauger K, Vasconcelos L. Protocolos asistenciales del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. 3ra Edición ed. La Habana. Cuba: HCQ Hermanos Ameijeiras; 2012.

40. Stevens S. Throbophilias-When to Test. Utah. USA: Thrombosis Clinic. Intermountain Medical Center. Murray. Utah; 2016.1-43.
41. Noroña-Calvachi C. Trombofilias hereditarias. Rev Cient Cienc Méd 2015 [acceso 15/05/2017];18 (1):43-9. Disponible en: Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100009&lng=es.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Beatriz Marcheco Teruel.

Curación de datos: Zaimy Achang González.

Análisis formal: Zaimy Achang González, María Teresa Martínez Echeverría, Francisco Sotomayor Lugo.

Investigación: Zaimy Achang González, María Teresa Martínez Echeverría.

Metodología: Beatriz Marcheco Teruel, Zaimy Achang González.

Supervisión: Beatriz Marcheco Teruel.

Validación: María Teresa Martínez Echeverría, Inés Virginia Noa Hechevarría.

Visualización: Zaimy Achang González, Francisco Sotomayor Lugo.

Redacción-borrador original: Zaimy Achang González, María Teresa Martínez Echeverría.

Redacción-revisión y edición: Inés Virginia Noa Hechevarría, Beatriz Marcheco Teruel.