

Trabajos Originales

Pronóstico materno y perinatal en el embarazo con deficiencia del factor XII

Amelia Vizcaíno M. ¹, Milagros Cruz M. ¹, Encarnación Arévalo R. ¹, Ana María Fernández A. ²

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, ² Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Torrecárdenas. Almería, España.

RESUMEN

Antecedentes: El déficit de factor XII es una enfermedad poco frecuente, relacionada con trombosis y abortos a repetición. *Objetivo:* Evaluar el resultado materno y perinatal en 25 embarazadas con déficit del factor XII. *Métodos:* Estudio observacional descriptivo de 25 embarazadas (27 gestaciones) con esta patología desde enero 2005 a junio de 2011. *Resultados:* La asociación de alteración del factor XII con otras trombofilias hereditarias o adquiridas es frecuente. En 24 mujeres se obtuvieron gestaciones exitosas, con sólo 3 abortos. Hubo 20 partos a término, con recién nacidos con peso y Apgar adecuado. Se registró un caso de restricción de crecimiento intrauterino. No hubo complicaciones médicas. Se utilizaron en todas las embarazadas antiagregantes y/o antitrombóticos como tratamiento. El fármaco utilizado más frecuente fue la heparina de bajo peso molecular, asociada en ocasiones al ácido acetilsalicílico. No hubo complicaciones por el uso de heparina de bajo peso molecular. *Conclusiones:* El control multidisciplinar del embarazo y el tratamiento individualizado ha conseguido en esta patología buenos resultados maternos y neonatales.

PALABRAS CLAVE: *Embarazo, factor XII, trombosis, abortos recurrentes, heparina*

SUMMARY

Background: The factor XII deficiency is a rare disease related with thrombosis and recurrent pregnancy loss. *Objective:* To evaluate maternal and perinatal outcome in 25 pregnant women with deficiency of factor XII. *Methods:* An observational descriptive study of 25 women with factor XII deficiency and pregnancy (27 pregnancies) between January 2005 and March 2011. *Results:* The association with other inherited or acquired thrombophilia is common. 24 women have achieved successful pregnancies and only 3 miscarriages. There were 20 women with deliveries at term, with appropriate birth weight and Apgar test. There was one case of intrauterine growth restriction. There were no medical complications. The treatment used was antiplatelet and/or antithrombotic agents in all cases. The most used drug was low molecular weight heparin, sometimes associated to acetylsalicylic acid. *Conclusions:* A multidisciplinary control of the pregnancy and an individualized treatment has achieved good maternal and neonatal outcomes.

KEY WORDS: *Pregnancy, factor XII deficiency, thrombosis, recurrent abortion, heparin*

INTRODUCCIÓN

El factor XII o de Hageman, es una glucoproteína (1), que forma parte de la vía intrínseca de la coagulación; tras producirse una lesión vascular y contactar la sangre con el colágeno, este factor se activa y junto con otros, da lugar a la activación del factor X, vía común a la vía extrínseca, que es más rápida (2).

La deficiencia del factor XII es rara, puede ser genética, con herencia autosómica recesiva o adquirida. El gen responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q33-qter) (3). El polimorfismo C46T del factor XII es una mutación funcional que ocasiona niveles disminuidos de factor XII (4). Las formas adquiridas, pueden tener una base autoinmune, pues se ha encontrado en ocasiones, asociada a síndrome antifosfolípido (SAF) (5,6), y en algunas situaciones clínicas se han hallado autoanticuerpos frente a factor XII (7). Así este factor puede estar disminuido o ser estructuralmente anormal (8).

Clínicamente suele ser asintomático, pues otros factores de coagulación tienden a compensar su déficit, descubriéndose causalmente en los estudios preoperatorios, al ocasionar prolongación del tiempo parcial de la tromboplastina activada.

Tanto la mutación genética como la deficiencia adquirida se han relacionado con un mayor riesgo de trombosis, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad coronaria aguda (3). En estos pacientes, se encuentran niveles más bajos de factor XII y precalicreína (9).

En relación con la salud reproductiva de la mujer, se ha considerado como un factor de riesgo de trombosis durante el embarazo y el puerperio, especialmente en casos de homocigosis (10) y también relacionado con infertilidad (11-14). Actualmente no existen evidencias sobre cual es el seguimiento y tratamiento óptimo en las mujeres con alteración del factor XII durante el embarazo.

El objetivo de esta comunicación es evaluar los resultados materno y perinatal en 25 embarazadas con déficit del factor XII, tratadas con antiagregantes plaquetarios y/o antitrombóticos.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo sobre una serie temporal de casos, que analiza 27 embarazos (2 de ellas controladas en dos embarazos) de 25 mujeres con alteración del factor XII de un total de 18.892 mujeres embarazadas, atendidas por aborto o parto en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España, des-

de enero de 2005 hasta junio de 2011. Se calculan estadísticos descriptivos: media, moda y rango de diferentes variables cuantitativas.

Protocolo de asistencia clínica y tratamiento durante el embarazo: Estas gestaciones son consideradas como embarazos de riesgo II (riesgo alto)/III (riesgo muy alto) del Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Embarazo, Parto y Puerperio de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, España, según las características individuales de cada gestante. El seguimiento de estas embarazadas es multidisciplinario, conjuntamente con el especialista de su enfermedad de base. Durante el embarazo se realiza un control minucioso de estas gestaciones. En el protocolo de asistencia que se propone, la frecuencia de las visitas depende de la gravedad de su enfermedad, de sus antecedentes obstétricos y de la evolución del embarazo; si éste es favorable, se controlan mensualmente hasta la semana 28, quincenalmente hasta la 32-34 semanas y posteriormente semanal hasta el momento del parto. En todas las visitas se realiza biometría fetal para valorar el crecimiento y a partir de la semana 26-28 se añade estudio Doppler fetal y de arteria umbilical. El tratamiento es individualizado y dependerá de sus antecedentes obstétricos y de otras enfermedades concomitantes. Las diferentes opciones terapéuticas siempre son consensuadas con la gestante. Las mujeres con abortos anteriores (>2) se tratan con ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/día y/o heparina de bajo peso molecular (HBPM). La decisión de añadir HBPM se basa en la asociación de otros factores de riesgo de trombosis, siguiendo las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica sobre embarazo y enfermedad trombo-embólica (15,16). Si se administra HBPM, se añade suplemento de calcio 600-1000 mg/día y vitamina D 400-800 UI/día. A los 5-7 días del inicio de la administración de HBPM se realiza recuento de plaquetas para descartar trombocitopenia inducida por la HBPM, repitiéndose en cada trimestre. En los casos de mutación para el gen de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se administra ácido fólico 0,4-4 mg/día, según niveles de homocisteína.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se han controlado 27 gestaciones (25 mujeres) con alteración en el factor XII, con una incidencia de 1,43%. En 22 mujeres (23 embarazos, una de ellas se ha controlado en 2 gestaciones) se ha presentado mutación C46T para el gen del factor XII: 3 homocigotas y 19 heterocigotas. En 3 mujeres (4 gestaciones, una

de ellas se ha controlado en dos embarazos) no presentaba mutación, pero sí déficit de factor XII. Además, una de las mujeres con mutación homocigota y otra con mutación heterocigota presentaban déficit de factor XII. La asociación con otras trombofilias se presenta en la Tabla I, siendo la más frecuente la mutación del gen C677T de la MTHFR; en 4 casos se han presentado más de una asociación.

Tabla I
TIPOS DE TROMBOFILIA ASOCIADA A DÉFICIT DE FACTOR XII

Tipo de trombofilia	n (%)
Mutación gen C677T de MTHFR	14 (51,9%)
Mutación gen 20210 protrombina	5 (18,5%)
Lupus	3 (11,1%)
Síndrome antifosfolípido	2 (7,4%)
Resistencia a la proteína C	1 (3,7%)
Déficit de proteína S	1 (3,7%)
Mutación factor V de Leiden	0

En referencia a sus antecedentes obstétricos (Figura 1), 16 mujeres habían tenido 2 abortos o más (una de ellas ha tenido 8 abortos, presentaba lupus eritematoso sistémico asociado). Los abortos habían sido precoces, salvo el caso de la mujer con 8 abortos que en el último embarazo había conseguido llegar a la semana 15 de gestación. De los 27 embarazos estudiados, se han producido 3 abortos (11,1%). Han sido precisamente en el grupo de mujeres que presentaban más abortos (G4A3, G5A4, G9A8).

En 13 mujeres, tras haber tenido 2 abortos o más, consiguieron en este embarazo un hijo vivo,

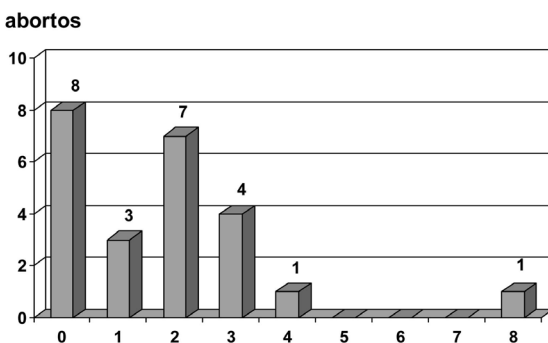


Figura 1. Abortos previos en 16 mujeres con déficit de factor XII.

con peso y Apgar adecuado. En estas mujeres se descubrió esta alteración en el factor XII al realizarse estudio de trombofilias por infertilidad o por antecedentes familiares de trombofilia, e indicarse tratamiento antitrombótico en el último embarazo. En las gestaciones anteriores, que terminaron en aborto, no habían recibido tratamiento antiagregante/antitrombótico.

No habían presentado aborto 8 mujeres, y en 4 de ellas se trataba de su primer embarazo. Estaban diagnosticadas de la alteración del factor XII por haberse realizado estudio al tener familiares con antecedentes de trombofilia que les habían ocasionado diferentes patologías (infartos miocárdicos, accidentes cerebrovasculares, enfermedad tromboembólica, etc.).

En 24 casos se consiguieron embarazos exitosos con fetos con buena vitalidad. En dos gestaciones se presentó patología placentaria; un caso de desprendimiento de placenta y otro de placenta circunvalata, igualmente con nacidos con buena vitalidad. El parto fue a término en el 83,3% (20/24) y de pretérmino en el 16,7% (4/24), con un rango entre la entre 36 y 41 semana de gestación, siendo el parto entre las 37 y 38 semanas el más frecuente.

El inicio del parto fue espontáneo en el 50% (12 casos), inducidos en el 41,6% (10 casos), fundamentalmente por rotura prematura de membranas (6 casos); en 3 ocasiones fueron los malos antecedentes obstétricos los que motivaron la inducción, tras consenso con la gestante y en otro caso por oligoamnios. Hubo 2 cesáreas electivas. En 3 de los 4 casos de parto pretérmino, se iniciaron espontáneamente y un caso se indujo por metrorragia con sospecha de desprendimiento parcial de placenta.

Con respecto al tipo de parto, hubo 18 partos vaginales (75%), 2 cesáreas electivas y 4 de urgencia. Los motivos de la cesáreas de urgencia fueron: una sospecha de riesgo de pérdida de bienestar fetal (el caso del desprendimiento placentario), un fracaso de inducción y dos por no progresión del parto. Hubo 2 cesáreas electivas por contraindicación de parto vaginal. Una de ellas se realizó en una gestante con antecedentes de cesárea anterior de pretérmino por hipertensión arterial grave y restricción del crecimiento intrauterino (aún no se había diagnosticado de la mutación del factor XII, pero se realizó posteriormente estudio de trombofilia por este motivo) que precisó cesárea urgente por fracaso de inducción en la que hubo que realizar histerotomía con ampliación en "T invertida", por lo que se contraindicó el parto vaginal en este embarazo; la otra cesárea electiva se realizó en una mujer cesarizada anterior con 6 gestaciones y 4 abortos, que en el embarazo actual se estimó un

peso fetal mayor de 4500 g, se indicó cesárea electiva por feto macrosómico y cesárea anterior, con peso al nacer de 4.930 g.

En 23 casos el crecimiento fetal fue adecuado con estudio Doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media del III trimestre dentro de los rangos de la normalidad.

El peso de los recién nacidos (Figura 2) presentó un rango entre 2.070 y 4.930 g, sólo hubo un caso de crecimiento intrauterino retardado (niña de 2.070 g en semana 37 de gestación) que nació con buena vitalidad y un caso de bajo peso (niña de 2.410 g en semana 38 de gestación) con estudio Doppler normal, que nació igualmente con buena vitalidad.

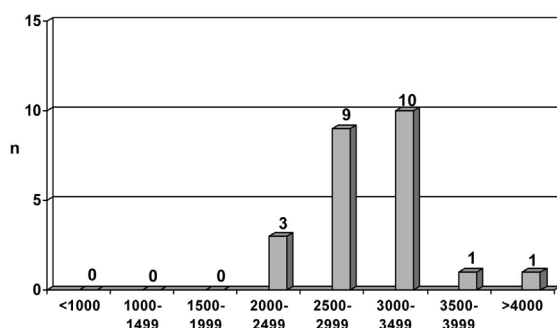


Figura 2. Peso de los recién nacidos en 24 mujeres con déficit de factor XII.

No hubo muertes perinatales. Todos los recién nacidos, obtuvieron un excelente Apgar al minuto y a los 5 minutos (moda: 9 y 10 respectivamente). Las gestantes no presentaron ningún tipo de complicación (trombosis, hipertensión arterial, etc.) durante el embarazo y el puerperio.

Todas las mujeres recibieron algún tipo de tratamiento para esta alteración. El fármaco más frecuente administrado ha sido la HBPM a dosis profiláctica, sola o asociada a otros fármacos: ácido acetilsalicílico (AAS), ácido fólico, según patología materna concomitante. El AAS se ha administrado en 15 ocasiones, 5 de manera exclusiva y en el resto asociada a HBPM. En los casos en que se utilizó sola, se produjeron 3 abortos (los únicos del estudio). En 12 casos la HBPM se utilizó de modo exclusivo. El ácido fólico se prescribió durante todo el embarazo a aquellas mujeres con mutación del gen de la MTHFR. Los niveles de homocisteína se mantuvieron dentro de la normalidad. En todos los casos se indicó profilaxis con HBPM en el puerperio durante 4 a 6 semanas, según condiciones individuales. No hubo complicaciones derivadas del uso

de la HBPM como trombocitopenia o hemorragia.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que evalúen la alteración (mutación y/o deficiencia) del factor XII en la población, siendo además muy dispar su estimación desde 1/500.000-2.000.000 (17) a 1,5-3,0% (18); en nuestro estudio supone el 1,43% de las mujeres embarazadas atendidas en el hospital. Esta investigación supone la serie más amplia de seguimiento de embarazos en mujeres con alteración del factor XII hasta ahora comunicada.

Es interesante reseñar la relación de la alteración de este factor con la infertilidad. Los abortos de repetición afectan a 1-2% de las parejas que intentan concebir (12,19), siendo las trombofilias consideradas como la principal causa (40%) de estos abortos de repetición (11,12). Este déficit o alteración en el factor XII se encuentra con más frecuencia en las pacientes con abortos de repetición, situándose entre el 2-4% en algunas series (20,21) y el 12% en otras investigaciones (7,14). A pesar de ello, la asociación entre el déficit de factor XII y los abortos de repetición es controvertido: algunos estudios encuentran una estrecha relación (22), mientras que otras no (7,23). En nuestra serie más del 70% han presentado antecedente de aborto (19 mujeres) y 11 han tenido 2 o más abortos.

Una gestante del estudio que tenía antecedentes de 8 abortos (ningún hijo vivo), presentaba déficit de factor XII y anticoagulante lúpico positivo; en este último embarazo estudiado también abortó; esta asociación ya ha sido descrita en algunos estudios que han encontrado anticuerpos IgG e IgM anti factor XII en pacientes con SAF (7) y en pacientes con anticoagulante lúpico positivo (24,25), estimando que son los autoanticuerpos frente al factor XII, más que la deficiencia de factor XII, la que debe ser considerada un riesgo para los abortos de repetición. En estos casos al presentar una base autoinmune e ir sumando patologías, es más difícil conseguir un embarazo exitoso.

Asimismo, si analizamos el polimorfismo del C46T del factor XII y su relación con los abortos de repetición, algunos estudios concluyen que la presencia de este polimorfismo no incrementa la incidencia de abortos de repetición (13), sino que éstos están relacionados más con la actividad del factor XII. En nuestra casuística, sólo 3 mujeres no presentan mutación para el gen del factor XII en posición C46T, por lo que todos los abortos de repetición, salvo el caso que presentaba déficit de factor XII y anticoagulante lúpico positivo, se han presentado en gestantes con mutación C46T.

Esta implicación en la infertilidad puede deberse a que la hemostasia juega un papel crucial, tanto en el establecimiento como en el mantenimiento del embarazo, pues una vez establecido éste, una circulación placentaria adecuada es mantenida por un equilibrio dinámico entre la coagulación y la fibrinólisis (19), siempre considerando que el embarazo en sí, ya es un estado de hipercoagulabilidad (26) secundario a un aumento de los niveles de factores procoagulantes, una disminución de los niveles de factores anticoagulantes y a una reducción de la fibrinólisis (27,28). Así, cualquier patología que ocasione cambios en la hemostasia puede jugar un rol importante en la producción del aborto debido a que estas alteraciones de la coagulación pueden ocasionar disfunción placentaria (29).

No hemos tenido ninguna complicación materna. Aunque algunos estudios relacionan la homocigosidad para el polimorfismo C46T (10) y la deficiencia de factor XII (23), con un mayor riesgo de trombosis y tromboembolismo durante el embarazo y el puerperio, en nuestro estudio no se ha producido ningún evento, quizás por el seguimiento minucioso de estas gestantes y la tromboprofilaxis, a pesar de presentar otras trombofilias asociadas, algunas de ellas, como la mutación del gen 20210 de la protrombina, de alto riesgo trombótico y de complicaciones maternas. Igualmente, aunque algunos estudios han descrito un mayor sangrado durante el puerperio (20), por subinvolución uterina, en nuestra casuística todos los puerperios se han desarrollado con normalidad.

En cuanto al tratamiento durante el embarazo, los estudios al respecto son reducidos, quizás debido a la baja incidencia de esta patología (17). No obstante, las escasas series existentes refieren que el AAS puede ser útil para prevenir el aborto de repetición en estas pacientes (24). En nuestra serie, el tratamiento de las pacientes ha sido individualizado, valorando los antecedentes obstétricos, las enfermedades asociadas y el riesgo de tromboembolismo, siguiendo las recomendaciones de las últimas guías clínicas sobre tromboprofilaxis y embarazo elaboradas por diversas Sociedades Médicas (15,16,30,31). Han sido tratadas fundamentalmente con HBPM debido al riesgo de trombosis de esta patología (10,32) y a la posibilidad de que el déficit del factor XII pueda producir microtrombos a nivel de los vasos maternos que perfunden el espacio intervilloso (9), añadiéndose además AAS en caso de presentar antecedentes de aborto. Es importante señalar, que los 3 casos de aborto han sido en mujeres que se les había administrado AAS sin HBPM (no se administró por deseo de las pacientes a pesar de la información recibida).

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que para conseguir buenos resultados maternos, obstétricos y perinatales es necesario un control multidisciplinario del embarazo y un tratamiento individualizado. En casos de antecedentes de aborto, en gestantes con alteraciones del factor XII, el tratamiento con HBPM, asociada o no a AAS, ha conseguido embarazos exitosos.

REFERENCIAS

- Bradford H, Pixley R, Colman R. Human Factor XII Binding to the Glycoprotein Ib-IX-V Complex Inhibits Thrombin-induced Platelet Aggregation. *J Biol Chem* 2000;275:22756-63.
- Pocock G, Richards CD. *Filosofía humana: La base de la Medicina*. 1ª ed. España: Elsevier; 2005.
- Santamaría Ortiz MA. Implicación del TAFI y del polimorfismo 46C/T del gen F12 en al enfermedad tromboembólica arterial [tesis doctoral]. Barcelona: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; 2005.
- Kanaji T, Okamura T, Osaki, *et al*. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood* 1998;91:2010-4.
- Jones DW, Gallimore MJ, MacKie IJ, Harris SL, Winter M. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol* 2000;110:721-726.
- Jones DW, Gallimore MH, Harris SL, Winter M. Antibodies to factor XII associated with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1999;81: 387-90.
- Inomo A, Sugi T, Fujita Y, Matsubayashi H, Izumi SI, Mikami M. The antigenic binding sites of autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy losses. *Thromb Haemost* 2008;99:316-23.
- Instituto de Investigación de Enfermedades raras (SIERE). Madrid: SIERE; 2005. Hallado en: http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_inf=1180 3doi:10.1016/j.thromres.2004.05.005. Acceso el 10 de noviembre de 2008.
- Gallimore MJ, Harris SL, Jones DW, Winter M. Plasma levels of factor XII, prekallikrein and high molecular weight kininogen in normal blood donors and patients having suffered venous thrombosis. *Thromb Res*. 2004;114:91-6.
- Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quérel I, Dauzat M, *et al*. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost* 2007;5:700-7.
- D'Uva M. Acquired factor XII deficiency in a woman with recurrent pregnancy loss : working on a differential diagnosis in a single case. *J Transl Med* 2005;3:1-5.
- Pauer HE, Burfeind P, Kosterling H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fert Steril* 2003;80:590-4.

13. Walch K, Riener EK, Tempfer B, Endler G, Huber J, Unfried G. The C46T polymorphism of the coagulation factor XII gene and idiopathic recurrent miscarriage. *BJOG* 2005;112:1434-6.
 14. Iinuma Y, Ogasawara MS, Makino A, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K. Coagulation factor XII activity, but not an associated common genetic polymorphism (46C/T), is linked to recurrent miscarriage. *Fert Steril* 2002;77:353-6.
 15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline No 122. Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. 2010.
 16. Royal College of Physicians. National Clinical Guideline Centre-Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 2010.
 17. Sossa CL, Jiménez SI, Rincón I, Pérez CA, Galvis HD. Riesgo de sangrado y complicaciones ginecoobstétricas en una paciente con déficit de factor XII. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *MedUNAB* 2008;11:185-90.
 18. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Mannhalter C, Strohmer E, Baumgarten K *et al.* The prevalence of moderate and severe Factor XII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1994;71:68-72.
 19. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002;55:163-80.
 20. Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Kishida T, Hoshi N, Kobashi G, *et al.* Factor XII deficiency in women with recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Inves* 2000;49:80-83.
 21. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, *et al.* H. Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:121-9.
 22. Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75 : 916-919.
 23. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001;27:115-20.
 24. Ogasawara MS, Iinuma Y, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII. *Fert Steril* 2001;76:203-4.
 25. Jones DW, Gallimore MH, Harris SL, Winter M. Antibodies to factor XII associated with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1999;81:387-90.
 26. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:111.
 27. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176-82.
 28. Clark P, Brennan J, Conkie JA, Mc Call F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-70.
 29. Blumenfeld Z, Benjamín B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fert Steril* 1999;72:765-74.
 30. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):627S-644S.
 31. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
 32. Girolami A, Zocca N, Girolami B, Lombardi AM, Fabris F. Pregnancies and oral contraceptive therapy in severe (homozygous) FXII deficiency: a study in 12 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:209-12.
-