

Artículos de Revisión

Uso de enoxaparina en pérdida gestacional recurrente con y sin trombofilia

Use of enoxaparin in recurrent pregnancy loss with and without thrombophilia

Mg. Antonio Carrasco-Yalán^{1,2}

Resumen

Avances relevantes se han logrado para el diagnóstico y terapia de la pérdida gestacional recurrente (PGR) sin embargo casi la mitad de las parejas no logran diagnóstico definitivo. La presencia o no de trombofilia ha sido asociada a resultados clínicos en mujeres con PGR, existiendo reportes sobre el impacto de la terapia profiláctica de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) asociada a aspirina al incrementar tasa de nacidos vivos (TNV) y prevenir abortos. Con la finalidad de conocer la efectividad de enoxaparina (la HBPM más ampliamente utilizada y disponible en nuestro medio) con o sin aspirina (+/- ASA) vs Observación +/- ASA; se realizó la revisión rápida de la literatura de enoxaparina profiláctica +/- ASA en incrementar la TNV y prevención de aborto en sujetos con PGR con o sin trombofilia. Se identificaron 316 publicaciones de los cuales cumplían con criterios de revisión 176, siendo finalmente seleccionados 22 estudios controlados: 10 estudios (población con trombofilia), 15 estudios (población sin trombofilia) y 3 estudios con población mixta. Los estudios no mostraban homogeneidad de la población involucrada en relación a la edad, índice de masa corporal, antecedentes de autoinmunidad, enfermedad tromboembólica, tipo de trombofilia adquirida, congénita o mixtas, dosis enoxaparina con ASA y finalmente inicio de la intervención farmacológica. En sujetos con trombofilia, la intervención de enoxaparina +/- ASA fue favorable al incrementar la TNV (RR 2.54, Z=2.70, p=0.007) y disminuir aborto (RR 0.32, Z=4.59, p<0.00001). En sujetos sin trombofilia, la intervención de enoxaparina +/- ASA fue favorable al incrementar TNV (RR 1.14, Z=2.80, p=0.005) y no mostró efectividad en la prevención de aborto (RR 0.85, Z=0.91, p=0.36). La calidad de la evidencia según sesgos fue relevante según: sesgo de secuencia aleatoria (45%), sesgo de ocultamiento de asignación (81%), sesgo de realización (86%) y sesgo de detección (31%). A pesar de la heterogeneidad de los estudios en la presente revisión rápida, se puede observar que enoxaparina +/- ASA fue efectiva en incrementar TNV en PGR con y sin trombofilia; mientras que solo se observa efectividad en prevenir aborto en PGR con trombofilia. Es necesario desarrollar estudios controlados con paneles laboratoriales de trombofilia amplios, dosis de enoxaparina y ASA similares, que sean monitorizadas y que tengan temporalidad de inicio común.

Palabras clave: Pérdida gestacional recurrente, trombofilia, enoxaparina, miscarriage.

Abstract

Significant advances have been made in the diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss (RPL), however, almost half of couples do not receive a definitive diagnosis. The presence or absence of thrombophilia has been associated with clinical outcomes in women with RPL, and there are reports of the impact of prophylactic low-molecular-weight heparin (LMWH) therapy combined with aspirin in increasing live birth rates (LBR) and preventing miscarriages. To determine the effectiveness of enoxaparin (the most widely used and available LMWH in our setting) with or without aspirin (+/- ASA) vs. Observational (+/- ASA); a rapid literature review of prophylactic enoxaparin +/- ASA in increasing LBR and preventing miscarriage in subjects with RPL with or without thrombophilia was conducted. A total of 316 publications were identified, of which 176 met the review criteria. 22 controlled studies were ultimately selected: 10 studies (population with thrombophilia), 15 studies (population without thrombophilia), and 3 studies with a mixed population. The studies did not show homogeneity in the population involved in terms of age, body mass index, history of autoimmune disease, thromboembolic disease, type of thrombophilia, acquired, congenital, or mixed, dose of enoxaparin with ASA, and the start of pharmacological intervention. In subjects with thrombophilia, the enoxaparin +/- ASA intervention was beneficial in increasing LBR (RR 2.54, Z=2.70, p=0.007) and reducing miscarriage (RR 0.32, Z=4.59, p<0.00001). In subjects without thrombophilia, the enoxaparin +/- ASA intervention was beneficial in increasing LBR (RR 1.14, Z=2.80, p=0.005) and was not effective in preventing miscarriage (RR 0.85, Z=0.91, p=0.36). The quality of evidence for biases was significant, including: random sequence bias (45%), allocation concealment bias (81%), performance bias (86%), and detection bias (31%). Despite the heterogeneity of the studies in this rapid review, it can be observed that enoxaparin +/- ASA was effective in increasing LBR in RPL with and without thrombophilia, while it was only effective in preventing miscarriage in RPL with thrombophilia. Controlled studies with broad thrombophilia laboratory panels, similar doses of enoxaparin and ASA, monitoring, and a common starting time are needed.

Keywords: Recurrent pregnancy loss, thrombophilia, enoxaparin, miscarriage.

¹Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 15081, Perú. ²Clínica Anglo Americana, Av. Alfredo Salazar 350, San Isidro, Lima 15073, Perú. ID. ORCID: 000-0003-1939-6300.

Introducción

Pérdida gestacional recurrente (PGR) afecta entre 1-5% de parejas; es una enfermedad distinta a la infertilidad y es definida por la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) como 2 o más pérdidas de gestación clínica confirmadas por ecografía o histopatología;⁽¹⁾ y por la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) como 2 o más pérdidas gestacionales espontáneas antes que el feto logre viabilidad, esto es, desde el momento de la concepción hasta antes de la semana 24 de gestación.⁽²⁾

Se han logrado avances significativos desde el punto de vista biológico y psicológico para identificar las causas de PGR, se reconocen factores: morfológicos (anomalías uterinas), genéticos, masculinos, endocrinológicos, ambientales, inmunológicos, metabólicos, psicológicas, estilos de vida y trombofilia.⁽³⁾

Sin embargo, a pesar de los amplios estudios a los que son sometidas las parejas, la causa permanece indeterminada en aproximadamente 50% de casos.⁽⁴⁾

Trombofilia es un grupo de anormalidades diversas y complejas de los sistemas de coagulación y/o fibrinólisis, que resulta en un estado hipercoagulable o deficiencia de la actividad anticoagulante, con mayor riesgo individual de enfermedad tromboembólica (ETE) arterial o venoso.

La frecuencia de trombofilia es 1-5% en la población general y para el diagnóstico es imprescindible de exámenes laboratoriales completos en base a paneles recomendados.⁽⁵⁾

Trombofilia puede ser hereditaria (polimorfismo genético trombofílico) o adquirida, con incidencia variada según población de estudio.⁽⁶⁾ En Europa el 5% de pacientes con ETE tienen trombofilia hereditaria⁽⁷⁾ y en una cohorte de 25 casos con ETE recurrente en nuestro medio fue 28%.⁽⁸⁾

Trombofilia hereditaria es más frecuente que la adquirida en PGR; llegando al 56% para mutación del Factor V Leyden G1691A (FVL), 8.5% para mutación del gen de la protrombina G20210A (PGM) y solo 7% para las diferentes formas de trombofilia adquirida. En nuestro medio la frecuencia de trombofilia hereditaria en PGR reportada fue 13,8% para las mutaciones FVL y PGM.⁽⁸⁾

Los reportes de trombofilia hereditaria y PGR no involucran en forma homogénea a: mutación FVL, PGM, deficiencias de Proteínas S, C y antitrombina III, hiperhomocisteinemia, mutación del gen metalo tetrahidro folato reductasa (MTHFR) y mutación del gen inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1); de igual manera son heterogéneas los estudio de trombofilias adquiridas: anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasmático del neutrófilo (ANCA) y anticoagulante lúpico.

El panorama es más complejo debido a que hay individuos que presentan dos o más trombofilias simultáneas,

entre hereditarias y adquiridas en sus diversas combinaciones (denominadas trombofilia mixta); adicionalmente, la asociación de trombofilia y el riesgo mayor de PGR presenta una serie de factores adicionales que modifican el riesgo como son: antecedentes de ETE, índice de masa corporal, comorbilidades y edad materna.

Adicionalmente, se observa en la mayoría de los reportes la falta de amplitud de estudios moleculares para otras trombofilias hereditarias de relevancia clínica y de alta frecuencia; como las observadas en las mutaciones de: factor XII, XIII, gen ABO y Serpina A10 que han sido reportadas en 62,1%, 44,8%, 20,7% y 13,8% respectivamente, en individuos con PGR en nuestro medio.⁽⁸⁾

El uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea (que incluye enoxaparina, nadroparina y tinzaparina) asociada o no a aspirina (+/- ASA) es una estrategia ampliamente usada para incrementar la tasa de nacidos vivos (TNV) y reducción de la tasa de aborto en individuos con PGR y trombofilia.

HBPM muestra propiedades antitrombóticas y no antitrombóticas, como son: efecto antiinflamatorio, inhibición de la cascada de complemento y limita el proceso inflamatorio generados por NETs (trampas extracelulares de neutrófilos);⁽⁹⁾ las que pueden fundamentar su uso en PGR.

Diversas HBPM se han utilizado: enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina y otros; todas con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes. La HBPM mas usada es enoxaparina a dosis variables (40 o 60 mg subcutáneo día) e iniciándose la administración en forma diversa: de 5 a 7 días previos a la transferencia (pre-implantación) en técnicas de reproducción asistida (TRA), el día de la transferencia en TRA, o ya diagnosticado el embarazo hasta las 12 semanas.⁽¹⁰⁾

Métodos

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- i. Relacionados con el tema a tratar:
Uso de enoxaparina para la prevención de pérdida gestacional recurrente en mujeres con o sin diagnóstico de trombofilia.
- ii. Tipos de estudio:
No restricciones
- iii. Año de publicación:
Estudios de los últimos 20 años (2004-2024)
- iv. Idioma: Aquellos publicados en inglés, español y otras lenguas que se puedan contar con la publicación original y traducción on-line

Criterios de exclusión

Tipos de estudios: cartas al editor, editoriales, comentarios, fichas técnicas, reporte de casos, revisiones narrativas, estudios no controlados, guías terapéuticas. Estudios controlados que involucren uso de otras HBPM (diferentes a enoxaparina) o que no indiquen los resultados específicos para enoxaparina profilácticos.

Pregunta PICO:

Población: Mujeres con pérdida gestacional recurrente con y sin trombofilia.

Exposición: Enoxaparina profiláctica asociado o no a aspirina (+/- ASA)

Comparador: Grupo con enoxaparina profiláctica +/- ASA vs conducta expectante +/- ASA

Desenlace: Tasa de nacidos vivos y aborto

Fuentes de información

Se revisó la base de datos de PUBMED y SCIENCE DIRECT. Adicionalmente, se revisó manualmente las publicaciones que citaron los artículos de interés.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se basó en los términos DECS y MeSH (Medical Subject Headings):

Población:

· *Pregnant women; Women's Health; Thrombophilia, hereditary; Recurrent miscarriage; Abortion, Habitual; Abortion, Missed; Abortion, Incomplete; Abortion, Threatened; Abortion, Spontaneous*

Exposición:

· *Anticoagulant; Enoxaparin sodium; Heparin; Low-Molecular-Weight; Pre-Exposure prophylaxis; Post-Exposure prophylaxis*

Comparador:

· *Directly Observed Therapy*

Desenlace

·

· *Miscarriage rate; Abortion, Habitual; Abortion, missed; Abortion, incomplete; Abortion, Threatened; Abortion, Spontaneous; Parturition; Delivery, Obstetric; Cesarean Section; Natural Childbirth; Premature Birth; Infant, Premature; Mortality, Premature; Live Birth; Birth Weight; Stillbirth; Natural Childbirth; Midwifery; Superior vena cava syndrome; Retinal vein occlusion; Budd-Chiari Syndrome; Embolism; Infarction; Mesenteric ischemia*

Se organizó la búsqueda por grupos según estrategia PICO para MEDLINE (Material suplementario, Tabla 1) y Science Direct (Material suplementario, Tabla 2). Se revisó literatura en inglés, español y otras lenguas cuyo publicación era accesible y traducción on-line. La fecha de búsqueda fue el 01 de mayo 2024 y fue actualizada el 15 de octubre 2024.

Resultados

Se encontraron 316 estudios según nuestra estrategia de búsqueda en Medline, Science Direct y otras fuentes. Al utilizar los criterios de elegibilidad y la pregunta de investigación se encontraron 176 artículos, mayor enfoque se realizó a los metaanálisis (n=25) y estudios clínicos controlados (n=51) (Tabla 1). Estas investigaciones fueron exportadas al programa de Zotero®.

Posteriormente se realizó la lectura a texto completo y basados en los criterios de inclusión, seleccionando 22 publicaciones controlados que incluían específicamente uso de enoxaparina en PGR. La exclusión de los 154 artículos se realizó por reportes no recuperados (n=10), razón de población y test usado (n=81), razón de revisión (n=57) y razón de lenguaje (n=6) (Tabla 2).

De las 22 publicaciones,⁽¹¹⁻³²⁾ 10 estudiaron poblaciones con diferentes tipos de trombofilia,⁽¹¹⁻²⁰⁾ 15 en individuos sin trombofilia^(11-13, 21-32) y en 3 estudios⁽¹¹⁻¹³⁾ que incluyeron sujetos con y sin trombofilia. Se observó variación en la dosis de enoxaparina y ASA utilizada, inicio de la terapia de intervención y tipos de trombofilias involucradas.

Efectividad de enoxaparina profiláctica en incrementar TNV y prevención de aborto en mujeres con PGR y trombofilia

Diez estudios evaluaron la efectividad de enoxaparina en incrementar TNV y solamente 7 como prevención de aborto⁽¹¹⁻²⁰⁾ (Figura 1a), los estudios datan del 2004 al 2021 de orígenes: Europeo, Asia, África, Oriente medio y América del sur. La información sobre edad e IMC difieren entre los estudios (con falta de detalle en 5 estudios), así como la inclusión de autoinmunidad y trombosis arterial o venosa previa (solo un estudio incluyó tiroiditis). La población estudiada muestra variabilidad entre trombofilias congénitas y adquiridas, algunas de ellas no estudiadas (factores ABO, XII, XIII, Serpina A10, Serpina C1 e inhibidor PAI-1); siendo las trombofilias mas incluidas FVL, PGM y deficiencia de proteína S. La intervención fue homogénea con enoxaparina a 40 mg y la dosis de ASA varia en 75 a 100 mg (en 3 estudios no se precisa dosis o no fue usada) siendo la de dosis de 100 mg la mas utilizada. El inicio de la intervención fue dispar desde previa a la transferencia embrionaria en TRA hasta antes de la 8va semana de gestación.

El análisis de los datos de 10 estudios controlados que evaluaron TNV y uso de enoxaparina profiláctica +/- ASA en PGR en sujetos con trombofilia, favoreció a mayor logro de TNV en el grupo de enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA de forma significativa (RR 2.54 IC95% 1.29-5.01, Z=2.70, p=0.007, I²=99%) (Figura 1b).

Tabla 1
Selección de artículos científicos

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Intervenciones/aplicaciones	PUBMED	SCIENCE DIRECT	OTRA FUENTE	TOTAL
A	1a	Revisión sistemática de ICA	16	1	8	25
	1b	ICA individual	25	7	19	51
	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes	0	0		
B	2b	Estudio de cohortes individual	30	9	2	41
	3a	Revisión sistemática de estudios de casos-contróles	0	1		1
	3b	Estudio de casos-contróles individual	2	0		2
C	4	Serie de casos	6	18		24
D	5	Opinión experta sin una evaluación crítica explícita o basada en fisiología o investigaciones de laboratorio	20	3	3	26
		GUIDELINES	1	5		6
SP	SPP	De aplicación en la salud pública preventiva de la población				176
	SPA	De aplicación en la salud pública ambiental				
Modificado de Center for Evidence-Based Medicine, Oxford.						
TOTAL PARA EVALUACION			100	44	32	176
REPETIDOS			0	10	0	10
DESCARTADOS			59	71	0	130
DOCUMENTOS OBTENIDOS			159	125	32	316

El análisis de los datos de 7 estudios controlados que evaluaron prevención de aborto y uso de enoxaparina profiláctica +/- ASA en PGR en sujetos con trombofilia, favoreció significativamente al grupo de enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA, con disminución del 68% de riesgo de aborto (RR 0.32 IC95% 0.20-0.52, Z=4.59, p<0.00001, I²=71%) (Figura 1c).

Efectividad de enoxaparina profiláctica en incrementar TNV y prevención de aborto en mujeres con PGR sin trombofilia

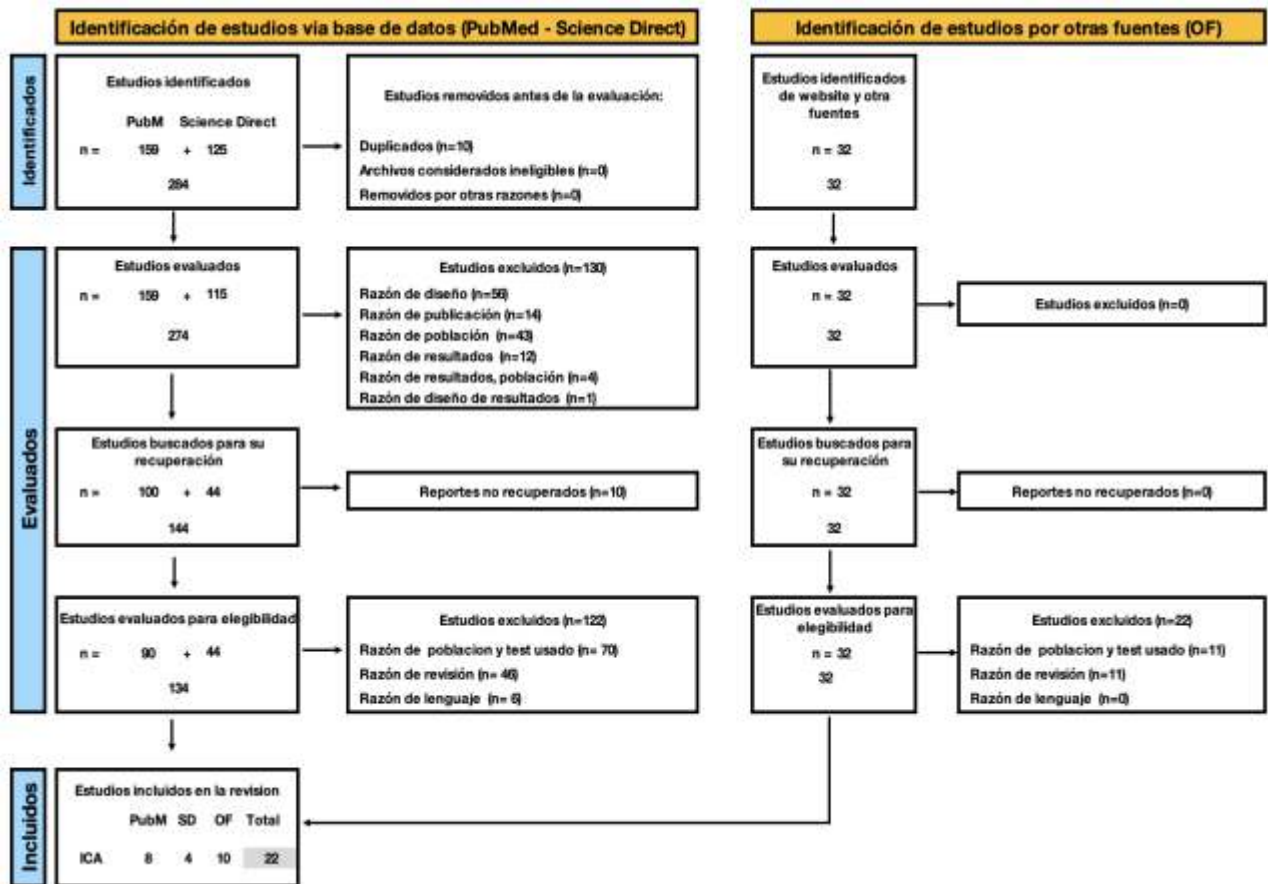
Quince estudios evaluaron la efectividad de enoxaparina sin trombofilia en incrementar TNV y solamente 8 como prevención de aborto.^(11-13,21,32) Los estudios datan del 2006 al 2022 (Figura 2a) de orígenes: Europeo, Asia y África. La información sobre edad e IMC difieren entre los estudios (con falta de detalles en 1 y 6 estudios respectivamente), así como la inclusión de autoinmunidad y trombosis arterial o venosa previa (solo un estudio incluyó tiroiditis y 0.80% de casos con antecedente de ETE). La población estudiada muestra variabilidad entre trombofilias congénitas y adquiridas excluidas, algunas de ellas no estudiadas (factores ABO, XII,

XIII, Serpina A1, Serpina C e inhibidor PAI-1); siendo las trombofilias mas estudiadas y por lo tanto excluidas: FVL, PGM, deficiencias de las proteínas S,C y ATIII, SAF y anticoagulante lúpico. La intervención fue variada con enoxaparina a dosis variada de 20, 40 y 1 mg/kg; la dosis de ASA varía en 75 a 100 mg (en 7 estudios no se precisa la dosis o no fue utilizada), siendo la de 100 mg la mas usada. El inicio de la intervención fue dispar desde previa a la transferencia embrionaria en TRA hasta antes de la 12da semana de gestación.

El análisis de los datos de 15 estudios controlados que evaluaron TNV y uso de enoxaparina profiláctica +/- ASA en PGR en sujetos sin trombofilia, favoreció a mayor TNV en forma discreta al uso de enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA, con IC95% cercano a la unidad pero significativa (RR 1.14 IC95% 1.04-1.26, Z=2.80, p=0.005, I²=64%) (Figura 2b).

El análisis de los datos de 8 estudios controlados que evaluaron la prevención de aborto y uso de enoxaparina profiláctica +/- ASA en PGR en sujetos sin trombofilia, no mostró significación estadística vs el grupo observación +/- ASA (RR 0.85 IC95% 0.60-1.21, Z=0.91, p=0.36, I²=65%) (Figura 2c).

Tabla 2
Selección de artículos científicos



Calidad de la evidencia de estudios de efectividad de enoxaparina en PGR con y sin trombofilia

La calidad de la evidencia de los 22 estudios evaluados (Figura 3) mostró sesgo de selección: generación de secuencia aleatoria (10 estudios, 45%) y ocultamiento de la asignación (18 estudios, 81%); sesgo de realización con cegamiento de los participantes y del personal (19 estudios, 86%); sesgo de detección con cegamiento de la evaluación de resultados (7 estudios, 31%); no sesgo de deserción con datos incompletos ni sesgo de informes selectivos; finalmente, 4 estudios (18%) con otros sesgos (estudios retrospectivos en abstracts y no randomizados).

Se evaluó la calidad de la evidencia mediante el riesgo de sesgo de los 10 estudios en sujetos con trombofilia (Figura 1 a); ocho de ellas con riesgo de ocultamiento de la asignación y ciego para los participantes y personal^(12-17,19,20) cinco estudios con riesgo de generación de secuencia aleatoria^(13,16,17,19,20); cuatro estudios con riesgo de evaluación ciega de resultados^(12,17,19,20). Dos estudios no mostraron de sesgo,^(11,18) el diseño doble ciego incluyó el uso de solución salina subcutánea al grupo control. En general el riesgo de sesgo de los estudios evaluados es moderada.

Se evaluó la calidad de la evidencia mediante el riesgo de sesgo de los 15 estudios (Figura 2a); doce de ellas con riesgo de ocultamiento de la asignación y ciego para los participantes y personal^(12,13,21-24,26,28-32); seis estudios con riesgo de generación de secuencia aleatoria^(13,21,25,28,29,32) y cuatro estudios^(12,21,28,29) con riesgo de evaluación ciega de resultados. Dos estudios no mostraron riesgo de sesgo^(11,27), sus diseños doble ciego incluyeron el uso de solución salina subcutánea al grupo control. En general el riesgo de sesgo de los estudios evaluados es moderada.

En general el riesgo de sesgo de los estudios evaluados en sujetos sin trombofilia fue moderada, aunque menor en relación a los estudios de sujetos con trombofilia. (Figura 1a y 2a).

Discusión

Las mujeres con PGR son ampliamente estudiadas y las intervenciones varían según la edad de diagnóstico. La evaluación en mujeres de 35 años debe iniciarse a los 12 meses de no lograr gestación, en mujeres de 35 años o más a las 6 meses y en mujer sobre los 40 años la evaluación inmediata.⁽¹⁾ Esta evaluación debe ser integral reconociendo diferentes factores etiológicos entre ellas trombofilia tanto congénitas como las adquiridas, de manera amplia y completa.

a**ESTUDIOS QUE EVALUARON ENOXAPARINA EN PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE CON TROMBOFILIA**

Pais, año	Enroladas	Trombofilia	Edad (años)	IMC (kg/m2 SC)	Autoinmunidad	Trombosis Arterial o venosa previa	Trombofilia congénita											Trombofilia adquirida		Trombofilia combinada	Nro de casos		Dosis		Inicio de intervención	Detalles del estudio		
							FVL heterocigoto	FVL homocigoto	PGM heterocigoto	PGM homocigoto	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	Inhibidor PAI-1	Deficiencia Proteína S	Deficiencia Proteína C	Deficiencia AT III	FVL hete + PGM hete	Factor ABO, XII, XIII, Serpinas A10 y C1	Síndrome antifosfolípido		Anticoagulante lipídico	Homocisteína	Enoxaparina +/- ASA	Observación +/- ASA			Enoxaparina (mg)	ASA (mg)
Giancotti y cols (12)	Italia, 2012	361	87	n.d.	n.d.	SAF ex- cluido	c.e.	8	15	n.e.	n.e.	n.e.	5	2	0	1	n.e.	c.e.	43*	10	3	58	29	40	100	n.d.	* Incluye anti-cardiolipinas	
Gris y cols (14)	Francia, 2004	184	160	n.d.	n.d.	c.e.	c.e.	72	c.e.	60	c.e.	n.e.	n.e.	28	c.e.	c.e.	n.d.	n.e.	c.e.	c.e.	c.e.	n.d.	80	80	40	100	antes de la 8va SG	Se estudió disminución de Proteína Z y anti proteína Z
HABENOX Visser y cols (11)	Holanda, Finlandia, Suecia, 2011	219	51	+/- 4,44	+/- 4,07	c.e.	c.e.	17	c.e.	5	n.e.	n.e.	n.e.	1	3	c.e.	n.d.	n.e.	21	c.e.	n.e.	c.e.	32	19	40	100	antes de la 7ma SG	-
Karadağ y cols (15)	Turquia, 2020	196	174	29,3 +/- 3,63	24,7 +/- 3,25	c.e.	c.e.	112	62	c.e.	c.e.	n.e.	n.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	n.e.	c.e.	n.e.	c.e.	113	61	40	100	desde la 6ta SG	Solo mutación Factor V Leyden	
Merviel y cols (16)	Francia, 2017	246	246	n.d.	24 +/- 2,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	171	75	n.e.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.e.	n.e.	n.d.	22	n.d.	123	123	40	100	DX E	Retrospectivo comparado
Mohamed y Saad (17)	Egipto, 2014	70	70	29 +/- 3,42	71,1** +/- 3,4	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.d.	70	n.e.	n.e.	n.e.	47	23	40	81	Inicia ASA con evidencia de saco gestacional e inicia enoxaparina con evidencia de actividad cardíaca	No randomizado. ** peso (Kg)
OTILIA Grandone y cols (13)	Italia, 2021	265	126	35 (20-47)	23 (21-26)	Tiroidi- tis 16,7%	n.d.	48	3	36	3	n.e.	n.e.	9	3	1	4	n.d.	19	n.e.	n.e.	n.d.	95	24	40 mg (99%) 75 mg (24%) 100 mg (76%)	DX E	No randomizado	
Qublan y cols (18)	Jordania, 2008	137	83	29,1 +/- 6,2	n.d.	n.d.	n.d.	5	5	27	n.e.	n.e.	2	3	1	n.d.	n.d.	11	7	n.e.	22	42	41	40	No	Desde transferencia embrionaria	TRA	
Sarto y cols (19)	Argentina, 2009	461	461	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	168	293 ***	40	n.d.	DX E	Retrospectivo, monitoreo de Anti Xa 0,3-0,8 u/mL.	
Sarto y cols (20)	Argentina, 2009	1948	1948	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	840	1948 Ç	40	n.d.	41% previo de concepción por TRA, 59% con DX E	Retrospectivo, monitoreo de Anti Xa 0,3-0,6 u/mL. Ç Comparador embarazo previo	

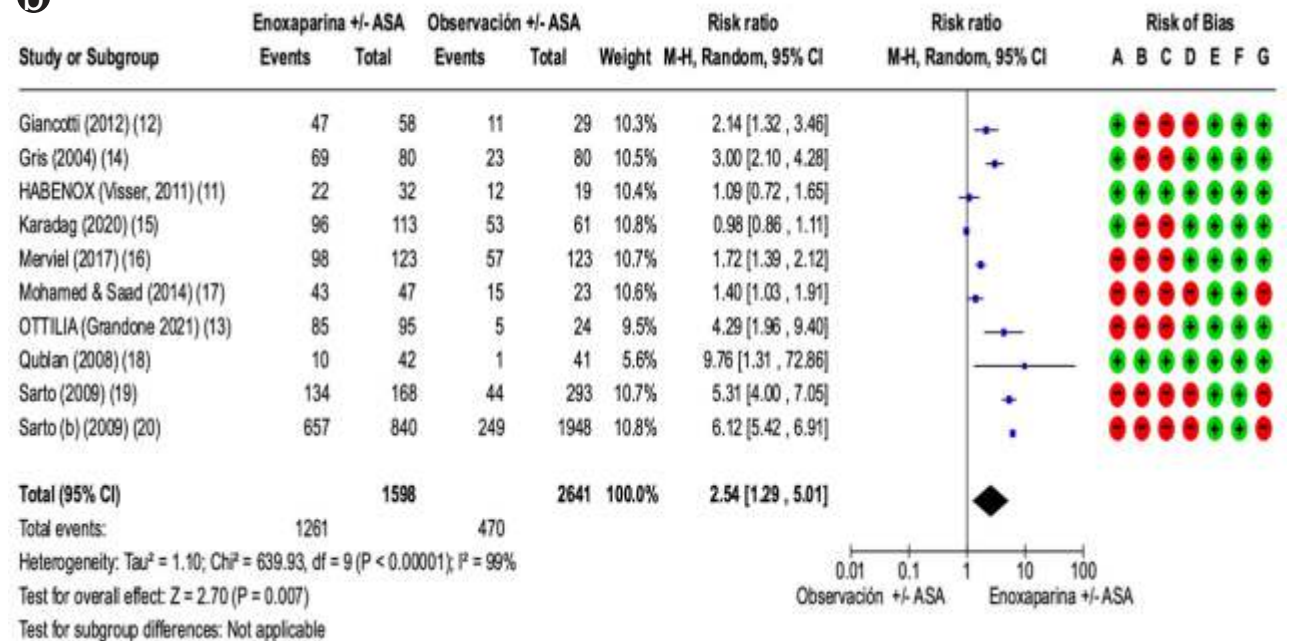
c.e., criterio exclusion; n.e., no estudiado.

n.d., no detallado

DX E Diagnóstico de embarazo

SG Semana de gestación

TRA Técnica de reproducción asistida

b

C

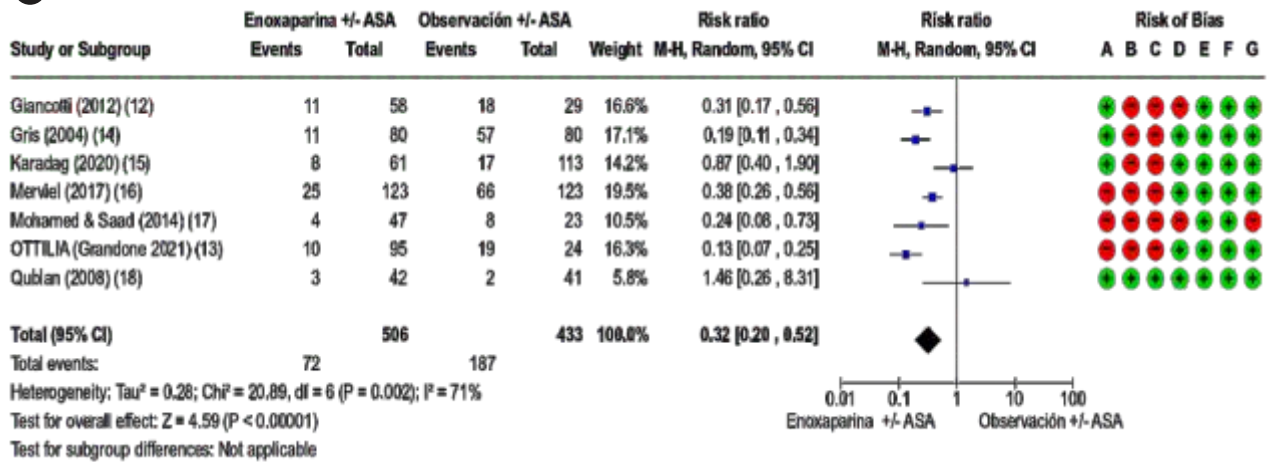


Figura 1. Efectividad de enoxaparina profiláctica en incremento de TNV y prevención de aborto en PGR y trombofilia. **a.** Diez estudios (11-20) que evaluaron enoxaparina profiláctica en PGR y trombofilia, se describe trombofilias estudiadas (en verde), las trombofilias establecidas como criterio de exclusión (c.e. en rojo), las no estudiadas (n.e. en rojo) y las no detalladas en la descripción del estudio (n.d. en amarillo). **b.** Efectividad de enoxaparina en incremento de la TNV en PGR y trombofilia: forest plot de la intervención con enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA. **c.** Efectividad de enoxaparina prevención de aborto en PGR y trombofilia: forest plot de la intervención con enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA. Riesgo de sesgo en b y c: (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), (C) Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), (E) Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción), (F) Informes selectivos (sesgo de informe) y (G) Otros sesgos.

a

ESTUDIOS QUE EVALUARON ENOXAPARINA EN PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE SIN TROMBOFILIA

País, año	Enfermedad	No trombofilia	Etiol (años)	MC (light SC)	Autodeterminación	Trombosis Anterior o venosa previa	Trombofilia congénita												Trombofilia adquirida		Nro de casos		Dosis		Inicio de intervención	Detalles del estudio										
							PVL heterocigoto	PVL homocigoto	PGM heterocigoto	PGM homocigoto	MTFR C177T	MTFR A129C	Inhibidor PAI-1	Deficiencia Proteína S	Deficiencia Proteína C	Deficiencia AT III	PVL leve + PGM leve	Factor APO X, Y	Síndrome de TTP	Síndrome de HUS	Anticoagulante lipico	Homocisteína	Trombofilia combinada	Enoxaparina +/-ASA			Observación +/-ASA	Enoxaparina (mg)	ASA (mg)							
Berkner y cols (21)	Turquía, 2011	207	207	31.2 +/-4.9	n.d.	n.d.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	104	103	40	No	12-14 días post transferencia embrionaria en FIV/CSI	*excluye anti cardiolipinas IgG
Dofitzky y cols (22)	Israel, 2006	107	104	31.19 +/-5.74	n.d.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	54	50	40	100	DX E	-
Elmahashi y cols (23)	Libia, 2014	150	150	26.9 +/-3.8	25.9 +/-4.9	n.d.	c.e.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	75	75	40	75	DX E	-
Fawzy y cols (24)	Egipto, 2008	170	160	29 +/-6.2	n.d.	n.d.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	57	103	20	75	DX E	-
Giancotti y cols (12)	Italia, 2012	361	80	n.d.	n.d.	n.d.	SAF ex- cluido	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	53	27	40	100	n.d.	* incluye anti-cardiolipinas
HABENOX Visser y cols (11)	Holanda, Finlandia, Suecia, 2011	219	156	32. +/-4.44	23.9 +/-4.07	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	99	57	40	100	antes de la 7ma SG	-
Khan y cols (25)	Pakistán, 2017	160	160	25.9 +/-3.8	29.5 +/-3.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	80	80	40	No	Dx E	-
Mohammad Akbari y cols (26)	Irán, 2022	173	165	29.9 +/-4.36	25 +/-3.02	c.e.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	82	83	40	80	DX E	-
OTTILIA Grandone y cols (13)	Italia, 2021	265	159	35 (20-47)	23 (21-26)	n.d.	Tiroi- dis 16.7%	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	63	83	40 mg (99%) 1 mg/Kg (1%)	75 mg (24%) 100 mg (76%)	DX E	No randomizado
Pasquier y cols (27)	Francia, 2015	258	256	32.4 +/-5.3	23.9 +/-4.7	n.d.	0.80%	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	138	118	40	No	antes de la 15ta SG	Estudio doble ciego
Scarrone y cols (28)	Italia, 2022	118	118	36.3 (22-46)	24.05 (18-34)	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	47	71	n.d.	n.d.	n.d.	Retrospectivo controlado
Siristatidis y cols (29)	Grecia, 2013	52	52	39.23 (23-47)	n.d.	c.e.	n.d.	c.e.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	34	18	1 mg/Kg	No	Enoxaparina desde transferencia embrionaria	Durante TRA (FIV/CSI)
SPN Clark y cols (30)	Eslovenia, Inglaterra, Nueva Zelandia, 2010	194	283**	31.5 (26-36)	25.9 (21.8-32.4)	c.e.	n.a.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	143	140	40	75	antes de la 7ma SG	** Reclutadas sin diagnóstico de trombofilia. Trombofilia en 4.7%
Urman y cols (31)	Turquía, 2009	150	150	34.6 +/-5.4	n.d.	c.e.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	75	75	1 mg/Kg	No	hasta 12da SG	*** excluye anti cardiolipinas IgG IgM. Sométidas a TRA (FIV/CSI)
Yuksel y cols (32)	Turkía, 2014	100	100	28.4 +/-5.5	25.6 +/-2.5	n.d.	n.d.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	c.e.	50	50	40	No	antes de la 6ta SG	

c.e., criterio exclusion. n.a., no estudiado.
n.d., no detallado.
DX E Diagnóstico de embarazo
SG, Semana de gestación.
TRA, Técnica de reproducción asistida

c.e. criterio exclusión. n.a. no estudiado.
n.d. no detallado
DX E Diagnóstico de embarazo
SG. Semana de gestación.
TRA. Técnica de reproducción asistida

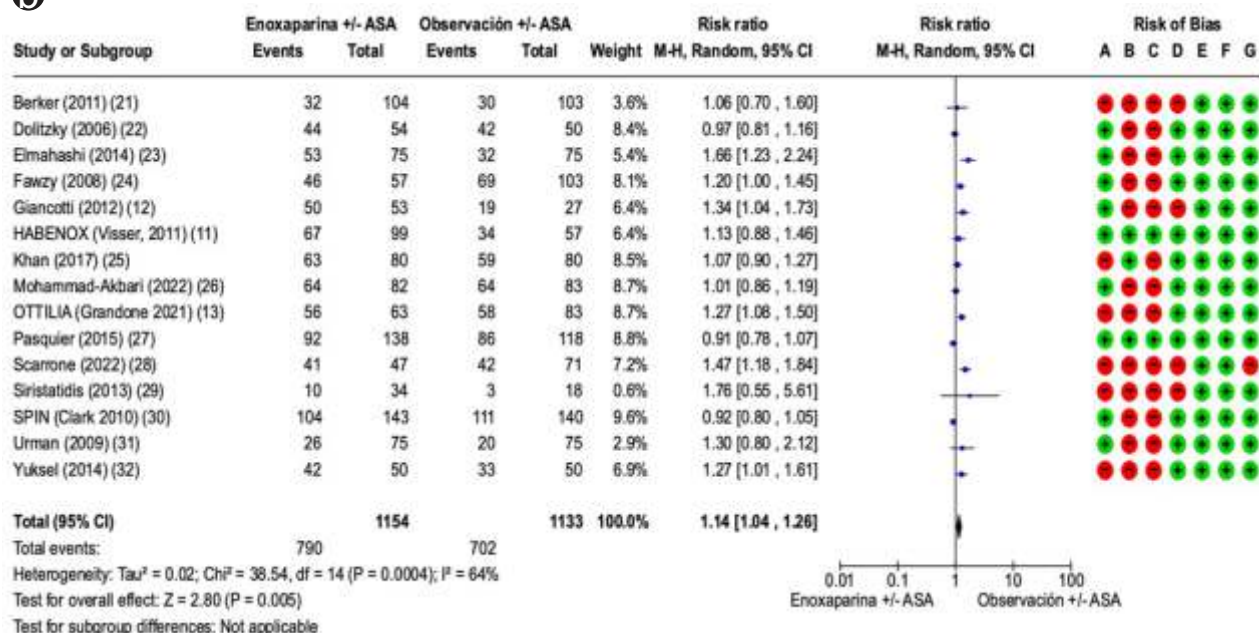
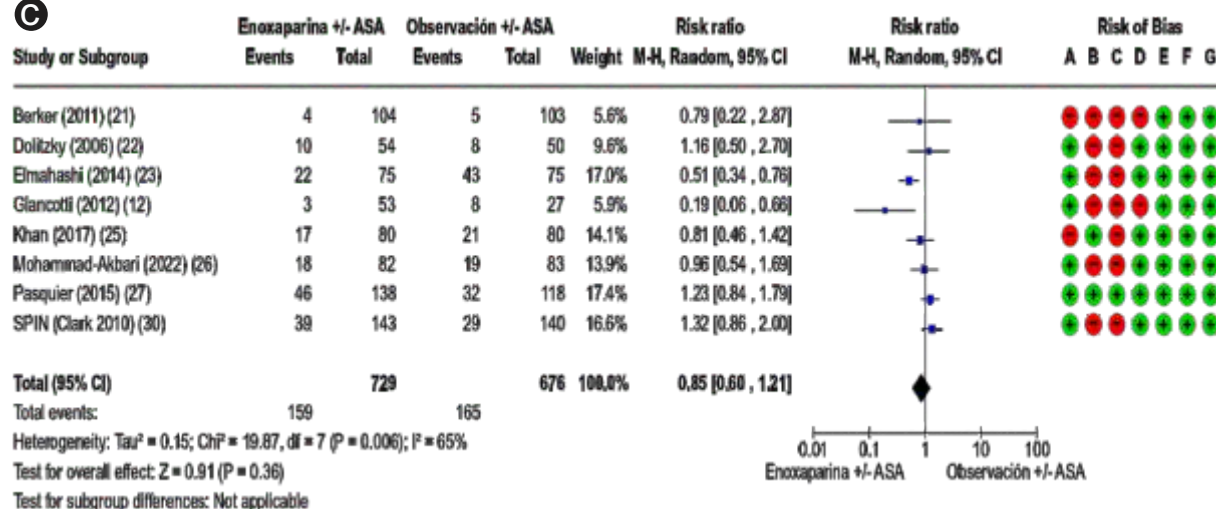
b**c**

Figura 2. Efectividad de enoxaparina profiláctica en incrementar TNV y prevención de aborto en PGR sin trombofilia. **a.** Quince estudios (11-13, 21-32) que evaluaron enoxaparina profiláctica en PGR sin trombofilia, se describe trombofilias estudiadas y excluidas (c.e. en verde), las no estudiadas (n.e. en rojo) y las no detalladas en la descripción del estudio (n.d. en amarillo). **b.** Efectividad de enoxaparina en incremento de la TNV sin trombofilia: forest plot de la intervención con enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA. **c.** Efectividad de enoxaparina en prevención de aborto en PGR sin trombofilia: forest plot de la intervención con enoxaparina +/- ASA vs observación +/- ASA. Riesgo de sesgo en b y c: (A) Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), (B) Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), (C) Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), (D) Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), (E) Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción), (F) Informes selectivos (sesgo de informe) y (G) Otros sesgos.

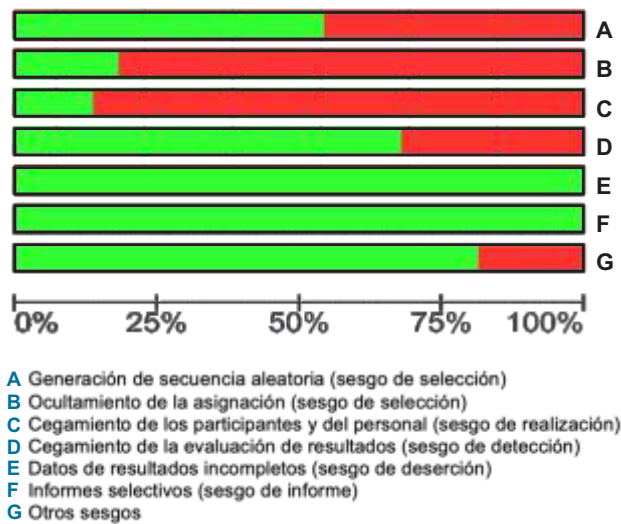


Figura 3. Calidad de la información de 22 estudios con enoxaparina profiláctica para incrementar TNV y prevención de aborto en mujeres con PGR con y sin trombofilia. De 22 estudios⁽¹¹⁻³²⁾. Bajo riesgo de sesgo (verde) y alto riesgo de sesgo (rojo).

La frecuencia de trombofilia en PGR es mayor, varía según población y el estricto estudio laboratorial utilizado. Así, en una cohorte de más de 120,000 mujeres seguidas en centros gineco obstétricos de Israel, la tasa de trombofilia en población PGR vs no-PGR fue de 2.9 % vs 0.4% ($p < 0.001$) respectivamente.⁽³³⁾

La gestación “per se” es un estado protrombótico, el riesgo de ETE es 4-5 veces mayor que las no gestantes⁽³⁴⁾ y la incidencia de ETE en embarazo y puerperio es de 1 en 1000⁽⁵⁾; debido al aumento de factores procoagulantes, disminución de la actividad anticoagulante, reducción de la actividad fibrinolítica y mayor estasis venosa.⁽³⁵⁾ La condición protrombótica puede extenderse hasta 12 semanas post nacimiento⁽³⁶⁾, siendo en las primeras 6 semanas de 20-80 veces mayor.⁽⁵⁾

Trombofilia hereditaria tiene mayor riesgo de PGR en individuos con mutación de FVL (OR 2.44, IC95%: 1.96-3.03), PGM (OR 2.08, IC95%: 1.61-2.68) y deficiencia de proteína S (OR 3.45, IC95% 1.15-10.35); estos hallazgos se fundamentan en metaanálisis preliminares para mutación de FVL⁽³⁸⁾, PGM⁽³⁹⁾ y deficiencia de proteína S.⁽³⁷⁾

La mayor frecuencia y asociación de trombofilia con PGR han llevado a implementar profilaxis para lograr gestación clínica, evitar aborto, incrementar la tasa de nacidos vivos adecuados para la edad gestacional y evitar ETE materna.

La profilaxis frecuentemente usada es aspirina; por su bajo costo y alta accesibilidad; con resultados cuestionables y no contributivos en la prevención de PGR⁽²⁷⁾, pero si en prevención de preeclampsia y retardo de crecimiento intrauterino.⁽⁴¹⁾ Entre las terapias profilácticas implementadas en forma única o combinada, tenemos: ASA entre 75-100 mg,

HBPM (enoxaparina, nadroparina, tinzaparina, dalteparina, entre otras), heparina no fraccionada, hidroxiclороquina, esteroides e inmunoglobulina intravenosa;⁽⁴⁰⁾ inclusive combinación entre ellas, siendo la más frecuente enoxaparina +/- ASA.

La heterogeneidad en los reportes en los estudios controlados, la falta de homogeneidad de las cohortes de estudio^(10,42), los diferentes grupos de estudios poblacionales con resultados diversos;⁽⁴³⁾ han motivado diversas recomendaciones para el diagnóstico y terapia preventiva en diversos grupos.⁽³⁵⁾

Las mayores diferencias observadas en los estudios involucrados en la presente revisión rápida⁽¹¹⁻³²⁾ son diferentes grupos étnicos, IMC, diferencias en tipo de trombofilia estudiadas e incluidas, diferentes dosis de enoxaparina - ASA y los diferentes momentos de inicio de la terapia farmacológica preventiva.

Es importante mencionar que los estudios evaluados en la presente revisión rápida han excluidos paciente con autoinmunidad o ETE previa, lo cual difiere a la actividad clínica regular en donde hasta 15% de las pacientes con PGR pueden tener estos relevantes antecedentes.

Los hallazgos de efectividad de enoxaparina +/- ASA en incrementar TNV y evitar aborto en mujeres con trombofilia son consistentes con otros metaanálisis reportados,⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ mencionando adicionalmente que los autores refieren el alto riesgo de sesgo de los estudios analizados por la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los estudios controlados. De manera opuesta, otros metaanálisis no tiene resultados similares;⁽¹⁰⁾ debido principalmente a la heterogeneidad de los estudios involucrados.

La calidad de la evidencia de los 22 estudios⁽¹¹⁻³²⁾ en la presente revisión rápida es moderada. El riesgo de sesgo en estudios que involucran terapia subcutáneas es ineludible salvo el diseño de la administración de placebo por la misma vía, en la que solo 3 de los 22 estudios (13,6%) no mostraron sesgo en su diseño. (Figura 3).

Es relevante definir que el uso de enoxaparina en PGR y trombofilia se basa en reportes heterogéneos que no han considerado factores adicionales fundamentales como: estudio laboratorial amplio de panel de trombofilia, evaluación de trombofilias mixtas o concurrentes, técnicas de reproducción asistida (TRA) en las que se usan hormonas, antecedentes de ETE, índice de masa corporal ($30 \text{ }^3 \text{ kg/m}^2$), comorbilidades (destacando cáncer y enfermedades autoinmunes), dosis de enoxaparina, monitoreo de la dosis de enoxaparina y el impacto de la edad materna (en $^3 \text{ 35 años}$).

Estudios randomizados han evaluado el uso de HBPM en PGR en el contexto de TRA como fertilización in vitro (FIV). Desde hace más de una década, la utilización de HBPM durante TRA no ha sido plenamente justificada originando controversias sobre su recomendación y uso.⁽⁴⁶⁾

Adicionalmente, se desconoce la efectividad de enoxaparina profiláctica en TNV, tasa de implantación (en TRA), gestación clínica, evolución de la gestación (que incluye: tasa aborto <10 semanas /10-30 semanas / >30 semanas, gestación múltiple y gestación evolutiva > 20 semanas), complicaciones obstétricas (que incluye: pre eclampsia, hemólisis, síndrome HELLP, eclampsia y desprendimiento prematuro de placenta) y eventos adversos fetales y maternos (que incluye: retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, malformación congénita, ETE materno-puerperal, sangrado, amenaza de aborto).

Por lo mencionado, es relevante presentar la información publicada sobre la efectividad de la enoxaparina en individuos con trombofilia y PGR, evitando sesgo en los criterios de inclusión o errores de medición; con uso uniforme de la definición de PGR y la estrategia de uso enoxaparina (dosis y momento de inicio), contar con estudios laboratoriales completos y detallados, monitoreo de la profilaxis con enoxaparina y registro apropiado de los desenlaces clínicos de la gestación.

Conclusiones

La compleja etiología de PGR debe evaluar el impacto del estudio amplio y completo de trombofilia, para de esta

manera reconocer la real efectividad de medidas terapéuticas profilácticas como enoxaparina +/- ASA.

De la revisión rápida de 22 estudios que evaluaron uso de enoxaparina +/- ASA en mujeres con PGR ante la presencia o no de trombofilia mostro: marcada variabilidad del grupo etario e IMC; predominio de la exclusión de autoinmunidad y ETE; variabilidad de los de los estudios de trombofilias como criterios de inclusión y exclusión; variabilidad en las dosis de enoxaparina y ASA, monitoreo e inicio de la intervención farmacológica.

La intervención de enoxaparina +/- ASA fue significati- vamente efectiva en el incremento de la TNV en PGR con o sin trombofilia, de igual forma en la prevención de aborto en PGR con trombofilia. No se observó efectividad de enoxaparina +/- ASA en prevenir aborto en PGR sin trombofilia.

Es pertinente diseñar estudios controlados para evaluar la efectividad de enoxaparina en PGR en base al perfil trombofílico de los sujetos de estudios; en base a estudios de panel de trombofilia amplios y completos. De igual forma las medidas de intervención preventiva con enoxaparina y ASA deben considerar dosis similares, monitorizadas y que se inicien antes de la transferencia embrionaria en TRA o lo más pronto al diagnóstico de gestación.

Referencias bibliográficas

1. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. marzo de 2020;113(3):533-5.
2. **ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al.** ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002.
3. **Pacheco J, de Michelena MI, Orihuela P.** Enfoque actual del aborto recurrente. *Anales de la Facultad de Medicina*. junio de 2009;70(2):123-34.
4. **Hong Li Y, Marren A.** Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract*. julio de 2018;47(7):432-6.
5. **Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M.** Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. agosto de 2022;198(3):443-58.
6. **Wahed A, Quesada A, Dasgupta A.** Hematology and Coagulation: A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice. Academic Press; 2019. 326 p.
7. **MacCallum P, Bowles L, Keeling D.** Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 17 de julio de 2014;349:g4387.
8. **Carrasco-Yalán A, Pando J, Obregón E, Deza R, Salas E.** Determinación de nuevas variantes genéticas de trombofilia y riesgo de trombosis mediante el uso de Thrombo inCode [Internet]. VIII Congreso Peruano de Hematología 2018 - Abstract book; 2018. Disponible en: https://issuu.com/sphperu/docs/hp30_thromboincode
9. **Manfredi AA, Rovere-Querini P, D'Angelo A, Maugeri N.** Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps. *Pharmacol Res*. septiembre de 2017;123:146-56.
10. **Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleuβner E, et al.** A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 31 de marzo de 2016;127(13):1650-5.
11. **Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KWM, et al.** Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. febrero de 2011;105(2):295-301.
12. **Giancotti A, La Torre R, Spagnuolo A, D'Ambrosio V, Cerekja A, Piazze J, et al.** Efficacy of three different antithrombotic regimens on pregnancy outcome in pregnant women affected by recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*. julio de 2012;25(7):1191-4.
13. **Grandone E, Tiscia GL, Mastroianno M, Larciprete G, Kovac M, Tamborini Permunian E, et al.** Findings from a multicentre, observational study on reproductive outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss: the OTTILIA registry. *Human Reproduction*. 19 de julio de 2021;36(8):2083-90.
14. **Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-**

- Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 15 de mayo de 2004;103(10):3695-9.
15. Karadağ C, Akar B, Gönenç G, Aslançan R, Yılmaz N, Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;33(11):1934-9.
 16. Merviel P, Cabry R, Lourdel E, Lanta S, Amant C, Copin H, et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *Journal of International Medical Research*. diciembre de 2017;45(6):1720-30.
 17. Mohamed KAA, Saad AS. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome (APS). *Middle East Fertility Society Journal*. 1 de septiembre de 2014;19(3):176-82.
 18. Qublan H, Amarín Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merci Z, Al-Akash H, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility*. 2008;11(4):246-53.
 19. Sarto A, Pappalardo C, Pasqualini RS. P18 Adjusted-dose enoxaparin plus aspirin in women with early recurrent pregnancy loss (erpl) and thrombophilia: gestational outcome and prognostic variables. *Thrombosis Research*. 1 de enero de 2009;123:S144.
 20. Sarto A, Pappalardo C, Pasqualini RS. P19 Third trimester fetal death associated to thrombophilia: results of subsequent pregnancies with adjusted dose enoxaparin treatment plus aspirin. *Thrombosis Research*. 1 de enero de 2009;123:S144-5.
 21. Berker B, Taşkın S, Kahraman K, Taşkın EA, Atabekoğlu C, Sönmezer M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertility and Sterility*. junio de 2011;95(8):2499-502.
 22. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. agosto de 2006;86(2):362-6.
 23. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC Research Notes* [Internet]. 2014;7(1). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84892146647&doi=10.1186%2f1756-0500-7-23&partnerID=40&md5=80eece4e2913b743301baec88f9cad74>
 24. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AAA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. julio de 2008;278(1):33-8.
 25. Khan ES, Basharat A, Jamil M, Ayub S, Khan MA. Preventive role of low-molecular-weight heparin in unexplained recurrent pregnancy loss. *S Afr J OG*. 16 de mayo de 2017;23(1):17.
 26. Mohammad-Akbari A, Mohazzab A, Tavakoli M, Karimi A, Zafardoust S, Zolghadri Z, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on live birth rate of patients with unexplained early recurrent pregnancy loss: A two-arm randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2022;27(1):78.
 27. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2 de abril de 2015;125(14):2200-5.
 28. Scarrone M, Canti V, Vanni VS, Bordoli S, Pasi F, Quaranta L, et al. Treating unexplained recurrent pregnancy loss based on lessons learned from obstetric antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia: A propensity-score adjusted retrospective study. *J Reprod Immunol*. diciembre de 2022;154:103760.
 29. Siristatidis C, Chrelias C, Creatsa M, Varounis C, Vrachnis N, Iliodromiti Z, et al. Addition of prednisolone and heparin in patients with failed IVF/ICSI cycles: a preliminary report of a clinical trial. *Hum Fertil (Camb)*. septiembre de 2013;16(3):207-10.
 30. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 27 de mayo de 2010;115(21):4162-7.
 31. Uрман B, Ata B, Yakın K, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reproduction*. 1 de julio de 2009;24(7):1640-7.
 32. Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, Api M, Ertekin AA, Cam C. Low molecular weight heparin use in unexplained recurrent miscarriage. *Pak J Med Sci*. 2014;30(6):1232-7.
 33. Schwarzman P, Paz Levy D, Walfisch A, Sergienko R, Bernstein EH, Sheiner E. Maternal history of recurrent pregnancy loss and long-term risk of thromboembolic events. *J Reprod Immunol*. abril de 2020;138:103084.
 34. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie*. febrero de 2022;42(1):54-64.
 35. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. julio de 2018;132(1):e18-34.
 36. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 3 de abril de 2014;370(14):1307-15.
 37. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 20 de abril de 2021;36(5):1213-29.
 38. Gao H, Tao F biao. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res*. febrero de 2015;135(2):339-46.
 39. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet*. marzo de 2015;291(3):671-9.

40. **McNamee K, Dawood F, Farquharson RG.** Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* febrero de 2012;26(1):91-102.
41. **Llurba E, Bella M, Burgos J, Mazarico E, Gómez-Roig MD, De Diego R, et al.** Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(11):824-33.
42. **Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y.** A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* agosto de 2019;39(2):281-93.
43. **Liu Y, Shan N, Yuan Y, Tan B, Che P, Qi H.** The efficacy of enoxaparin for recurrent abortion: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* febrero de 2021;34(3):473-8.
44. **de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S.** Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 de julio de 2014;2014(7):CD004734.
45. **Dias ATB, Modesto TB, de Oliveira SA.** Effectiveness of the use of low molecular heparin in patients with repetition abortion history: Systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida.* 2021;25(1):10-27.
46. **Bohlmann MK.** Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *Journal of Reproductive Immunology.* 1 de junio de 2011;90(1):82-90.

Contribución de autoría: Concepción del artículo, revisión científica, recolección de información, redacción, diseño, bibliografía, revisión y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Carrasco-Yalán, A. Uso de enoxaparina en pérdida gestacional recurrente con y sin trombofilia. 2025;64(1):59-78.

DOI:

Correspondencia: Antonio Carrasco Yalán.

Correo electrónico: antonio.carrasco@unmsm.edu.pe

DIAGNÓSTICO

Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue

Invitamos a los interesados en publicar artículos a remitirlos, de acuerdo a nuestras Normas de Publicación que pueden ser revisadas en nuestra página web:

<https://revistadiagnostico.fihu.org.pe>

Autores - Normas para autores

CORREO ELECTRÓNICO:

fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe

Material Suplementario

Tabla 1 .

Estrategia de búsqueda MEDLINE

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
P	("womans"[All Fields] OR "women"[MeSH Terms] OR "women"[All Fields] OR "woman"[All Fields] OR "women s"[All Fields] OR "womens"[All Fields] OR ("pregnant women"[MeSH Terms] OR ("pregnant"[All Fields] AND "women"[All Fields]) OR "pregnant women"[All Fields]) OR ("women health"[Journal] OR ("women"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "women health"[All Fields]) OR ("thrombophilia"[MeSH Terms] OR "thrombophilia"[All Fields] OR "thrombophilias"[All Fields] OR ("thrombophilia hereditary"[Supplementary Concept] OR "thrombophilia hereditary"[All Fields] OR "thrombophilia hereditary"[All Fields]))) AND ("abort"[All Fields] OR "aborted"[All Fields] OR "aborter"[All Fields] OR "aboters"[All Fields] OR "aborting"[All Fields] OR "abortion s"[All Fields] OR "abortion, induced"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced abortion"[All Fields] OR "abortion"[All Fields] OR "abortions"[All Fields] OR "abortive"[All Fields] OR "abortively"[All Fields] OR "abortives"[All Fields] OR "aborts"[All Fields] OR ("abortion, habitual"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "habitual"[All Fields]) OR "habitual abortion"[All Fields] OR ("recurrent"[All Fields] AND "miscarriage"[All Fields]) OR "recurrent miscarriage"[All Fields]) OR ("abortion, habitual"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "habitual"[All Fields]) OR "habitual abortion"[All Fields] OR "abortion habitual"[All Fields]) OR ("abortion, missed"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "missed"[All Fields]) OR "missed abortion"[All Fields] OR "abortion missed"[All Fields]) OR ("abortion, incomplete"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "incomplete"[All Fields]) OR "incomplete abortion"[All Fields] OR "abortion incomplete"[All Fields]) OR ("abortion, threatened"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "threatened"[All Fields]) OR "threatened abortion"[All Fields] OR "abortion threatened"[All Fields]) OR ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "abortion spontaneous"[All Fields]))	44 059

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
I	("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields] OR ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields])) AND ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields] OR ("heparin, low molecular weight"[MeSH Terms] OR ("heparin"[All Fields] AND "low molecular weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight heparin"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields] AND "heparin"[All Fields]) OR "low molecular weight heparin"[All Fields]) OR ("enoxaparin sodium"[Supplementary Concept] OR "enoxaparin sodium"[All Fields]) OR ("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinised"[All Fields] OR "heparinization"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields] OR ("pre exposure prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("pre exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "pre exposure prophylaxis"[All Fields] OR ("pre"[All Fields] AND "exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "pre exposure prophylaxis"[All Fields]) OR ("post exposure prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("post exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "post exposure prophylaxis"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "post exposure prophylaxis"[All Fields]))	17 227

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
C	"observability"[All Fields] OR "observable"[All Fields] OR "observables"[All Fields] OR "observation"[MeSH Terms] OR "observation"[All Fields] OR "observe"[All Fields] OR "observed"[All Fields] OR "observer"[All Fields] OR "observers"[All Fields] OR "observers"[All Fields] OR "observes"[All Fields] OR "observing"[All Fields] OR "watchful waiting"[MeSH Terms] OR ("watchful"[All Fields] AND "waiting"[All Fields]) OR "watchful waiting"[All Fields] OR "observations"[All Fields] OR ("directly observed therapy"[MeSH Terms] OR ("directly"[All Fields] AND "observed"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "directly observed therapy"[All Fields])	4,171,796
O	"pregnancy rate"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "pregnancy rate"[All Fields] OR (((("term birth"[MeSH Terms] OR ("term"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "term birth"[All Fields]) AND ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields])) OR ("parturition"[MeSH Terms] OR "parturition"[All Fields] OR "delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "parturitions"[All Fields] OR "parturitional"[All Fields]) OR ("delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "delivery obstetric"[All Fields]) OR ("caesarean section"[All Fields] OR "cesarean section"[MeSH Terms] OR ("cesarean"[All Fields] AND "section"[All Fields]) OR "cesarean section"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields]) OR ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR "infant premature"[All Fields]) OR ("live birth"[MeSH Terms] OR ("live"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "live birth"[All Fields]) OR ("birth weight"[MeSH Terms] OR ("birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "birth weight"[All Fields]) OR ("stillbirth"[MeSH Terms] OR "stillbirth"[All Fields] OR "stillbirths"[All Fields]) OR ("natural childbirth"[MeSH Terms] OR ("natural"[All Fields] AND "childbirth"[All Fields]) OR "natural childbirth"[All Fields]) OR ("midwifery"[MeSH Terms] OR "midwifery"[All Fields])) OR (((("thrombose"[All Fields] OR "thrombosing"[All Fields] OR "thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields] OR "thrombosed"[All Fields] OR "thromboses"[All Fields]) AND ("j rehabil assist	1,172,478

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
	technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields])) OR ("superior vena cava syndrome"[MeSH Terms] OR ("superior"[All Fields] AND "vena"[All Fields] AND "cava"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "superior vena cava syndrome"[All Fields]) OR ("retinal vein occlusion"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "retinal vein occlusion"[All Fields]) OR ("budd chiari syndrome"[MeSH Terms] OR ("budd chiari"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "budd chiari syndrome"[All Fields] OR ("budd"[All Fields] AND "chiari"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "budd chiari syndrome"[All Fields]) OR ("embol"[All Fields] OR "embolics"[All Fields] OR "embolisations"[All Fields] OR "embolise"[All Fields] OR "embolised"[All Fields] OR "embolising"[All Fields] OR "embolism"[MeSH Terms] OR "embolism"[All Fields] OR "embolic"[All Fields] OR "embolisms"[All Fields] OR "embolization, therapeutic"[MeSH Terms] OR ("embolization"[All Fields] AND "therapeutic"[All Fields]) OR "therapeutic embolization"[All Fields] OR "embolisation"[All Fields] OR "embolization"[All Fields] OR "embolizations"[All Fields] OR "embolize"[All Fields] OR "embolized"[All Fields] OR "embolizes"[All Fields] OR "embolizing"[All Fields]) OR ("infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]) OR ("mesenteric ischemia"[MeSH Terms] OR ("mesenteric"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields]) OR "mesenteric ischemia"[All Fields]))	
PICO	("womans"[All Fields] OR "women"[MeSH Terms] OR "women"[All Fields] OR "woman"[All Fields] OR "women s"[All Fields] OR "womens"[All Fields] OR ("pregnant women"[MeSH Terms] OR ("pregnant"[All Fields] AND "women"[All Fields]) OR "pregnant women"[All Fields]) OR ("women health"[Journal] OR ("women"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "women health"[All Fields]) OR ("thrombophilia"[MeSH Terms] OR "thrombophilia"[All Fields] OR "thrombophilias"[All Fields] OR ("thrombophilia hereditary"[Supplementary Concept] OR "thrombophilia hereditary"[All Fields] OR "thrombophilia hereditary"[All Fields])))) AND ("abort"[All Fields] OR "aborted"[All Fields] OR "aborter"[All Fields] OR "aborters"[All Fields] OR	159

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
	"aborting"[All Fields] OR "abortion s"[All Fields] OR "abortion, induced"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced abortion"[All Fields] OR "abortion"[All Fields] OR "abortions"[All Fields] OR "abortive"[All Fields] OR "abortively"[All Fields] OR "abortives"[All Fields] OR "aborts"[All Fields] OR ("abortion, habitual"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "habitual"[All Fields]) OR "habitual abortion"[All Fields] OR ("recurrent"[All Fields] AND "miscarriage"[All Fields]) OR "recurrent miscarriage"[All Fields]) OR ("abortion, habitual"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "habitual"[All Fields]) OR "habitual abortion"[All Fields] OR "abortion habitual"[All Fields]) OR ("abortion, missed"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "missed"[All Fields]) OR "missed abortion"[All Fields] OR "abortion missed"[All Fields]) OR ("abortion, incomplete"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "incomplete"[All Fields]) OR "incomplete abortion"[All Fields] OR "abortion incomplete"[All Fields]) OR ("abortion, threatened"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "threatened"[All Fields]) OR "threatened abortion"[All Fields] OR "abortion threatened"[All Fields]) OR ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "abortion spontaneous"[All Fields])) AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields] OR ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields])) AND ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields] OR "enoxaparine"[All Fields] OR "enoxaparin s"[All Fields] OR "enoxaparins"[All Fields] OR ("heparin, low molecular weight"[MeSH Terms] OR ("heparin"[All Fields] AND "low molecular weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight heparin"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields] AND "heparin"[All Fields]) OR "low	

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
	molecular weight heparin"[All Fields]) OR ("enoxaparin sodium"[Supplementary Concept] OR "enoxaparin sodium"[All Fields]) OR ("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "heparine"[All Fields] OR "heparins"[All Fields] OR "heparin s"[All Fields] OR "heparinate"[All Fields] OR "heparinated"[All Fields] OR "heparines"[All Fields] OR "heparinic"[All Fields] OR "heparinisation"[All Fields] OR "heparinised"[All Fields] OR "heparinization"[All Fields] OR "heparinize"[All Fields] OR "heparinized"[All Fields] OR "heparinizing"[All Fields])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All OR Fields])) AND ("abort"[All Fields] OR "aborted"[All Fields] OR "aborter"[All Fields] OR "aborters"[All Fields] OR Fields) OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields] OR ("pre exposure prophylaxis"[MeSH Terms] OR "pre exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "pre exposure prophylaxis"[All Fields] OR ("pre"[All Fields] AND "exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "pre exposure prophylaxis"[All Fields] OR ("post exposure prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("post exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "post exposure prophylaxis"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "post exposure prophylaxis"[All Fields])) AND ("pregnancy rate"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "pregnancy rate"[All Fields] OR (((("term birth"[MeSH Terms] OR ("term"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "term birth"[All Fields]) AND ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields])) OR ("parturition"[MeSH Terms] OR "parturition"[All Fields] OR "delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "parturitions"[All Fields] OR "parturitional"[All Fields]) OR ("delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "delivery obstetric"[All Fields]) OR ("caesarean section"[All Fields] OR "cesarean section"[MeSH Terms] OR ("cesarean"[All Fields] AND "section"[All Fields]) OR "cesarean section"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields]) OR ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR "infant premature"[All Fields]) OR ("live birth"[MeSH Terms] OR ("live"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "live birth"[All Fields]) OR ("birth weight"[MeSH Terms] OR ("birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "birth weight"[All Fields]) OR ("stillbirth"[MeSH Terms] OR "stillbirth"[All Fields] OR "stillbirths"[All Fields]) OR ("natural childbirth"[MeSH Terms] OR ("natural"[All Fields] AND "childbirth"[All Fields]) OR "natural childbirth"[All Fields]) OR	

BÚSQUEDA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
	("midwifery"[MeSH Terms] OR "midwifery"[All Fields])) OR (((("thrombose"[All Fields] OR "thrombosing"[All Fields] OR "thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields] OR "thrombosed"[All Fields] OR "thromboses"[All Fields]) AND ("rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields])) OR ("superior vena cava syndrome"[MeSH Terms] OR ("superior"[All Fields] AND "vena"[All Fields] AND "cava"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "superior vena cava syndrome"[All Fields]) OR ("retinal vein occlusion"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "retinal vein occlusion"[All Fields]) OR ("budd chiari syndrome"[MeSH Terms] OR ("budd chiari"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "budd chiari syndrome"[All Fields] OR ("budd"[All Fields] AND "chiari"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "budd chiari syndrome"[All Fields]) OR ("embol"[All Fields] OR "embolics"[All Fields] OR "embolisations"[All Fields] OR "embolise"[All Fields] OR "embolised"[All Fields] OR "embolising"[All Fields] OR "embolism"[MeSH Terms] OR "embolism"[All Fields] OR "embolic"[All Fields] OR "embolisms"[All Fields] OR "embolization, therapeutic"[MeSH Terms] OR ("embolization"[All Fields] AND "therapeutic"[All Fields]) OR "therapeutic embolization"[All Fields] OR "embolisation"[All Fields] OR "embolization"[All Fields] OR "embolizations"[All Fields] OR "embolize"[All Fields] OR "embolized"[All Fields] OR "embolizes"[All Fields] OR "embolizing"[All Fields]) OR ("infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]) OR ("mesenteric ischemia"[MeSH Terms] OR ("mesenteric"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields]) OR "mesenteric ischemia"[All Fields]))))	

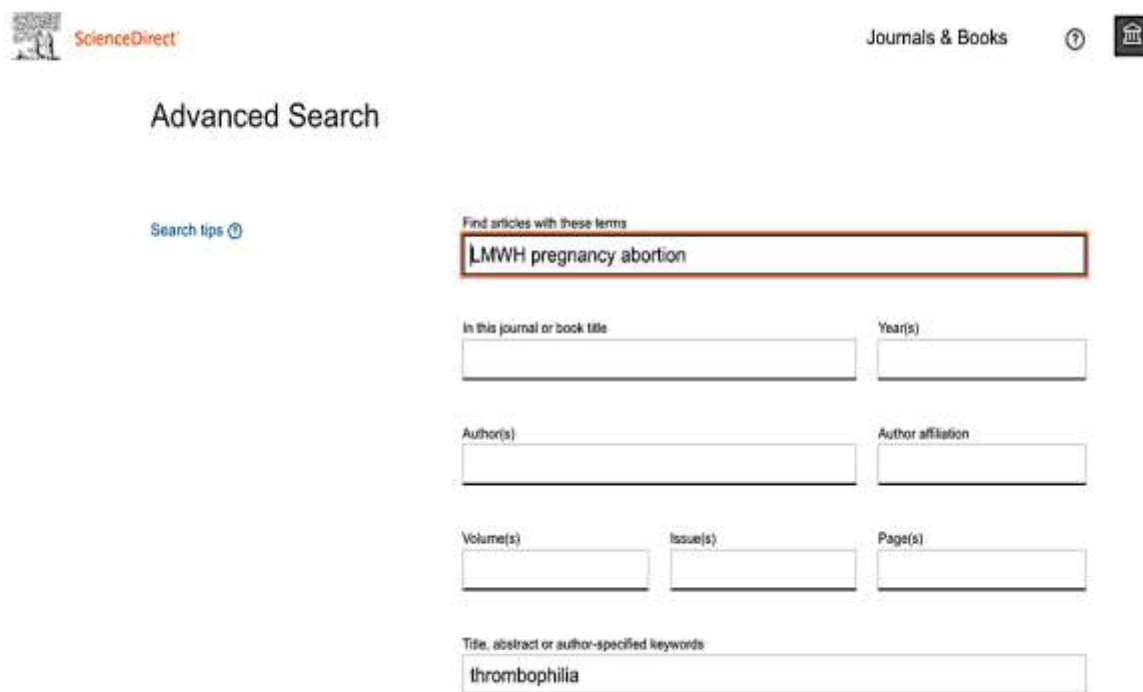
Tabla 2

Estrategia de búsqueda Science Direct

Se encontró 125 artículos con la siguiente estrategia de búsqueda

Find articles with these terms. “LMWH pregnancy abortion”

Title, abstract or author-specified keywords “Thrombophilia”



ScienceDirect Journals & Books ? 

Advanced Search

[Search tips ?](#)

Find articles with these terms

LMWH pregnancy abortion

In this journal or book title Year(s)

Author(s) Author affiliation

Volume(s) Issue(s) Page(s)

Title, abstract or author-specified keywords

thrombophilia

NUEVA DIRECCIÓN DE LA PÁGINA WEB DE

DIAGNÓSTICO

Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue

<https://revistadiagnostico.fihu.org.pe>