



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“EFECTO DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR SOBRE LOS
DESENLACES PERINATALES DE MUJERES CON PÉRDIDA GESTACIONAL
RECURRENTE Y PERFIL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NEGATIVO
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.”**

T E S I S

**para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. ANA GABRIELA ESPINOSA REYES

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

DRA. MARÍA DEL CARMEN ZAMORA MEDINA
Asesora de Tesis

DRA. DIANA YAZMIN COPADO MENDOZA
Asesora de Tesis

DR. LUIS EDUARDO DEL MORAL TRINIDAD
Asesor Metodológico





Universidad Nacional
Autónoma de México



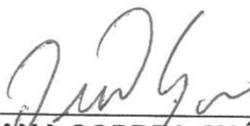
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:
**“EFECTO DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR SOBRE LOS
DESENLACES PERINATALES DE MUJERES CON PÉRDIDA GESTACIONAL
RECURRENTE Y PERFIL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NEGATIVO EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. MARÍA DEL CARMEN ZAMORA MEDINA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. DIANA YAZMIN COPADO MENDOZA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. LUIS EDUARDO DEL MORAL TRINIDAD
Asesor metodológico de Tesis

Dedicatoria

A mi familia. Mis hermanos Daniela y Carlos por alentarme siempre a ser mejor, pero en especial a mis padres Eliseo y Elsa quienes me han enseñado a nunca darme por vencida, nada de esto hubiera sido posible sin su apoyo. Todos mis logros siempre se los dedicaré a ustedes, los amo.

A Holter, mi mejor amigo canino. Mi compañero de internado, servicio social, residencia médica y fiel acompañante de post guardias.

A Mariana mi mejor amiga, mi alma gemela. Por estar en mis mejores y peores momentos y acompañarme siempre en este largo camino de la medicina.

A José Manuel mi mejor amigo, gracias por estar en mi vida sin importar qué. Sin darte cuenta siempre me impulsaste a dar lo mejor de mí y nunca conformarme con menos.

Y por último a mis asesoras de tesis; Dra Zamora y Dra Copado. Mujeres que admiro profundamente como médicos y seres humanos. Espero algún día ser igual a ustedes.

Índice

Resumen	5
Abstract	7
Antecedentes	9
Justificación	14
Objetivo principal	15
Materiales y métodos	15
Resultados	19
Antecedentes obstétricos	20
Comorbilidades asociadas.....	21
Perfil inmunológico para SAF.....	21
Desenlaces perinatales de interés.....	21
Desenlaces neonatales.....	23
Complicaciones hemorrágicas.....	25
Presencia de estados hipertensivos.....	26
Resolución obstétrica.....	26
Hallazgos histopatológicos placentarios.....	27
Discusión	28
Limitaciones del estudio	34
Conclusión	35
Anexos	36
Referencias	38

**“EFECTO DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR SOBRE LOS
DESENLACES PERINATALES DE MUJERES CON PÉRDIDA GESTACIONAL
RECURRENTE Y PERFIL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NEGATIVO EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.”**

Resumen

Introducción: Se define como pérdida gestacional recurrente (PGR) al antecedente de dos pérdidas gestacionales. La PGR afecta al 5% de las mujeres en edad reproductiva, de ellas solo en el 50% podrá detectarse una causa. Las recomendaciones actuales sugieren la realización de perfil inmunológico de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con ≥ 2 pérdidas, ya que la PGR se asocia en un 20% a dicha patología. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es un estado protrombótico, asociado a morbilidad obstétrica: pérdida gestacional, muerte fetal intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia (PE). El término síndrome de anticuerpos antifosfolípidos seronegativo (SAF-SN), hace mención a las pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de SAF, pero con anticuerpos negativos o en títulos bajos. El tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM), ha demostrado mejorar los desenlaces obstétricos en SAF y PGR. El objetivo de este estudio fue describir y comparar desenlaces perinatales en gestantes que recibieron o no HBPM durante la gestación, y antecedente de PGR, del Instituto Nacional de Perinatología del 2019 – 2023.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo donde se estudiaron mujeres con PGR y que contaran con un perfil para SAF negativo. Se obtuvo una muestra de 62 pacientes y se dividieron en dos grupos: grupo 1 (n = 23) con administración de HBPM contra grupo 2 (n = 39) sin tratamiento. Dentro de los desenlaces perinatales que se evaluaron fueron: recién nacidos vivos, PE y RCIU y se analizaron hallazgos histopatológicos placentarios.

Resultados: En el grupo 1, se reportaron 20 (86.9%) recién nacidos vivos, mientras que, para el grupo 2 hubieron 32 (82.05%) ($p = 0.194$). Solo se reportaron cuatro casos de PE, todos durante el tercer trimestre: grupo 1 con 3 casos (75%) *versus* 1 paciente en grupo 2 (2.5%). RCIU en el grupo 1, 5 casos (21.7%), *versus* el grupo 2 con 1 caso (2.5%). A la evaluación histopatológica placentaria en ambos grupos se reportaron

hallazgos de mal perfusión materna y fetal, sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión: El porcentaje de recién nacidos vivos tras la administración de HBPM, fue similar al reportado en la literatura médica internacional, sin embargo, el resto de los desenlaces de morbilidad obstétrica no parecieron diferir al compara ambos grupos. La PGR asociada a SAF / SAF-SN es un campo muy poco estudiado, que sin duda puede modificar la salud reproductiva en las pacientes que lo padecen. Se necesita más literatura al respecto para poder unificar el seguimiento y manejo médico de las pacientes.

"LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN EFFECT ON PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS AND NEGATIVE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY PROFILE AT THE INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA".

Abstract

Introduction: Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as a history of two or more pregnancy losses. RPL affects 5% of women of reproductive age, and in only 50% of cases can a cause be identified. Current recommendations suggest performing an immunological profile of antiphospholipid antibodies in women with >2 losses, as RPL is associated with this pathology in 20% of cases. Antiphospholipid syndrome (APS) is a prothrombotic state associated with obstetric morbidity, including pregnancy loss, intrauterine fetal death, intrauterine growth restriction (IUGR), and preeclampsia (PE). The term seronegative antiphospholipid syndrome (SN-APS) refers to patients with clinical manifestations suggestive of APS but with negative or low-titer antibodies. Anticoagulant treatment with low molecular weight heparin (LMWH) has been shown to improve obstetric outcomes in APS and RPL. The aim of this study was to describe and compare perinatal outcomes in pregnant women with a history of RPL who received or did not receive LMWH during pregnancy, from the National Institute of Perinatology between 2019 and 2023.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on women with RPL and a negative APS profile. A sample of 62 patients was obtained and divided into two groups: group 1 (n = 23) received LMWH treatment, and group 2 (n = 39) received no treatment. Perinatal outcomes evaluated included live births, PE, and IUGR, and placental histopathological findings were analyzed.

Results: In group 1, there were 20 (86.9%) live births, while in group 2, there were 32 (82.05%) (p = 0.194). Four cases of PE were reported, all during the third trimester: group 1 had 3 cases (75%) versus 1 patient in group 2 (2.5%). IUGR occurred in 5 cases (21.7%) in group 1, versus 1 case (2.5%) in group 2. Placental histopathological evaluation in both groups revealed findings of maternal and fetal malperfusion, with no statistically significant difference.

Conclusion: The percentage of live births after LMWH administration was similar to reported in the international medical literature. However, the other obstetric morbidity outcomes did not appear to differ between the two groups. RPL associated with APS/SN-APS is a poorly studied field that undoubtedly has an impact on reproductive health in affected patients. Further literature is needed to unify the follow-up and medical management of these patients.

Antecedentes

Se define como pérdida gestacional recurrente de acuerdo a la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), y a la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), como la presencia de dos pérdidas espontáneas. La ESHRE, utiliza como punto de corte para edad gestacional un embarazo igual o menor a las 24 semanas (previo a la viabilidad fetal) (1). La ASRM menciona que el mayor número de pérdidas ocurrirán antes de las 10 semanas (2). Ambas sociedades coinciden en que el embarazo deberá estar previamente corroborado mediante: prueba serológica y hallazgos ultrasonográficos que demuestren su localización intrauterina (embarazo ectópico, enfermedad molar o falla en la implantación, no entrarán en la definición de PGR) (3). Mientras tanto, el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) menciona como punto de corte el antecedente de 3 o más pérdidas, que no necesariamente deberán ser intrauterinas antes de las 24 semanas de gestación (4). Debido a que la frecuencia de los desenlaces adversos no se modifican a partir de dos pérdidas espontáneas (41% con 2 pérdidas, 40% posterior a 3 pérdidas y 42% en mujeres a partir de 4 pérdidas), el término de PGR ha sido mayormente aceptado como el antecedente de dos pérdidas gestacionales de forma consecutiva (5).

Aproximadamente, el 5% de las mujeres sufrirán dos pérdidas durante el primer trimestre, mientras que solo el 1% presentará hasta tres. De ellas en el 50% podrá detectarse la causa de PGR, mientras que la mitad restante tendrá un diagnóstico de PGR idiopática o inexplicable (PGRI) y por ende, probablemente nunca logré un embarazo a término (2).

Dentro de las causas de PGR se han identificado; edad materna a partir de 40 años (50%), alteraciones genéticas (2-5%), trombofilias (20%) congénitas o adquiridas, y de ellas el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ha sido la más estudiada (SAF), alteraciones anatómicas - uterinas (40%), patologías infecciosas (15%), desórdenes metabólicos u hormonales (8-12%), y estilo de vida (15%) (6,17).

El SAF corresponde a un estado protrombótico, caracterizado por presencia de aFLs; anticoagulante lúpico (LA), anticardiolipina (aCL) y anti β 2-glicoproteína I (anti- β 2-GPI), presentes en suero (8). Con base a su presentación se clasifica en primario y secundario. Primario cuando ocurre de forma aislada y secundario cuando coexiste con otra entidad autoinmune, esta última se ha descrito que puede ocurrir hasta en un 0.6 - 11%; siendo lupus eritematoso sistémico (LES) la comorbilidad autoinmune más asociada.

El diagnóstico de SAF se sustenta con los criterios de clasificación de Sydney, actualizados en el 2006, que toman como punto de referencia los criterios de Sapporo de 1999. De acuerdo a ellos, cuando el SAF se relaciona con morbilidad obstétrica se llamará síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico (SAFO) (9, 10). Dentro de las manifestaciones de morbilidad obstétrica están: presencia de al menos 3 pérdidas espontáneas consecutivas antes de las 10 semanas de gestación, 1 o más pérdidas fetales posterior a las 10 semanas de gestación en un feto morfológicamente sin alteraciones corroborado mediante ultrasonido y al menos 1 parto pretérmino (<34 semanas), como resultado de insuficiencia placentaria (PE, eclampsia, muerte fetal intrauterina o RCIU) (11) (Anexo 1).

Aunado a los desenlaces adversos descritos, se han demostrado otras complicaciones como; desprendimiento de placenta normoinsera, ruptura prematura de membranas (<37 semanas) y, en paciente con antecedentes de infertilidad fracaso de fertilización in vitro (12).

Pese a la estandarización de los criterios de Sydney, recientemente se ha descrito un nuevo espectro del síndrome en donde pacientes con manifestaciones clínicas altamente sugestivas para SAF tras la toma de serología inmunológica presentan aFLs negativos o con titulaciones bajas; reconocidos como SAF de “criterios incompletos” (13). En el año 2003 se describió por primera vez el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos seronegativo (SAF-SN) por Hughes y Kamashta (14), para referirse a este grupo de pacientes. De igual forma, cuando se asocia a manifestaciones obstétricas, se llamará síndrome de anticuerpos antifosfolípidos seronegativo obstétrico (SAFO-SN) (15, 16) .

En contraste a SAF, para el diagnóstico de SAF-SN / SAFO-SN idealmente deberá realizarse un perfil inmunológico extendido que incluya aFLs seronegativos; anticuerpos contra anexina A5, anexina A2, protrombina (aPT), antifosfatidilserina (aPS), el complejo de fosfatidiletanolamina (aPE), fosfatidilinositol (aPI), ácido fosfatídico (aPA), fosfatidilglicerol (aPG), fosfatidilcolina (aPC), e IgA para aCL y a β 2GPI (12) (Anexo 2).

En el año 2019 se realizó un estudio multicéntrico, retrospectivo y prospectivo, que tuvo como objetivo comparar las características clínicas, estudios de laboratorio y desenlaces perinatales en SAFO (n = 1000) y SAFO-SN (n = 640), la muestra fue obtenida del *European Registry on Obstetric Antiphospholipid Antibody Syndrome* (EUROAPS), el estudio multicéntrico, prospectivo y retrospectivo más grande a la fecha para SAF (17). Los criterios diagnósticos para el grupo SAFO-SN fueron; mujeres con complicaciones obstétricas relacionadas con aFLs en ausencia de las manifestaciones clínicas de acuerdo a los criterios de Sydney. Aunado a ello se incluyó la presencia de hematoma placentario, abrupto placentario, PE puerperal o falla recurrente de la implantación, y no deberían contar con antecedente de eventos tromboticos. En cuanto a los criterios inmunológicos para SAFO-SN, se tomaron en cuenta titulaciones bajas de aFLs (20-39 GPL/MPL or 20-39 AU y/o entre el percentil 95-90), y aquellos con títulos de aFLs medio - altos o LA presentes pero no persistentemente positivos (17).

Con base a lo anterior, se formaron 3 subgrupos para categorizar el SAFO-SN: pacientes con criterios de laboratorio de acuerdo a la clasificación de Sydney, sin criterios clínicos (subgrupo A), mujeres con criterios clínicos y títulos de aFLs bajos/moderados en dos muestras (subgrupo B), y finalmente mujeres sin criterios clínicos y títulos de aFLs bajos/moderados en dos muestras (subgrupo C). Los desenlaces obstétricos encontrados en estos subgrupos fueron: antecedente de parto pretérmino tardío, dos pérdidas gestacionales antes de las 10 semanas, PE tardía (puerperio), RCIU tardío, desprendimiento de placenta normoinsera, hematoma placentario y falla recurrente en la implantación (10).

Sin embargo, para el año 2020 surge una publicación por Pires da Rosa et al. (18), con el objetivo de revisar en la literatura médica características diagnósticas para SAF-SN / SAFO-SN; con el fin de unificar los subconjuntos de la presentación de la enfermedad y así proponer un nomenclatura universal. Se analizaron 26 artículos, la propuesta de nomenclatura final (Anexo 3)

Los aFLs pertenecen a la familia de anticuerpos heterogéneos cuya función es actuar contra los fosfolípidos y la proteína de unión a estos. Mediante la unión de los aFLs con la $\alpha\beta 2GP1$ en la superficie plaquetaria, las células endoteliales y monocitos promoverán la expresión de moléculas de adhesión celular protrombóticas: E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 y factor tisular, para inhibir la actividad del factor tisular en la cascada de coagulación, disminuyendo la actividad de la proteína C activada para posteriormente iniciar la vía del complemento y el consiguiente reclutamiento de neutrófilos (19). Los aFLs actúan sobre diferentes células dianas, así como en el sistema inmune innato (neutrófilos, monocitos y plaquetas), promoviendo un estado procoagulante y por ende disminución de la angiogénesis (10, 20).

Los isotipos IgG e IgM de cada anticuerpo implicado, generan una respuesta exacerbada de monocitos y plaquetas sobre las células endoteliales, que como consecuencia generarán un aumento en las concentraciones de tromboxano A2 (21). Durante la gestación la hipótesis del daño placentario ocurrirá en respuesta de eventos inflamatorios locales y repetidos. La mala placentación ocurre durante la diferenciación del trofoblasto, así como la invasión del citotrofoblasto extraveloso en la decidua y posterior apoptosis del sincitiotrofoblasto (22,23), motivo por el cual podríamos explicar los eventos adversos perinatales. La presencia de aFLs ha demostrado tener un efecto embriotóxico, afectando principalmente el proceso de implantación, mal crecimiento embrionario y la pobre remodelación de las arterias espirales (17) (Anexo 4).

Dentro de los tratamientos más empleados, se encuentra la administración de heparinas, guías internacionales como: EULAR 2019, ESHRE 2017, ACCP 2012 y ACOG 212 avalan el uso de HBPM en pacientes con antecedente de PGR.

La heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM), no cruzan la barrera placentaria (bajo riesgo de exposición fetal). Las ventajas del uso de HBPM sobre la HNF son; mayor biodisponibilidad y vida media más larga. Estos factores permiten su administración una o dos veces al día, lo que hace que la hace ideal para su uso ambulatorio (24). Liu et al. sostiene que la enoxaparina (tipo de HBPM), podría inhibir mejor la circulación de aFLs, vías inflamatorias y el tromboembolismo venoso en el SAF (25, 26). La enoxaparina limita la actividad de la cascada del complemento inducida por aFLs, que se traducirá en niveles séricos elevados de C3a y por consiguiente deposición decidual de C3; influyendo en diversos insultos placentarios como la activación de neutrófilos y la generación de de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

La HBPM es el resultado de la fragmentación de la HNF, presenta menor actividad inhibitoria de la trombina o factor IIa, sin embargo, mantiene la misma acción con respecto al factor Xa que se traduce en menor riesgo de hemorragia pero misma actividad antitrombótica que la HNF. A pesar de contar con un excelente perfil de seguridad, en comparación con HNF, los cambios hematológicos durante la gestación podrían aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas al fármaco. Por ello la administración de HBPM idealmente debe ser monitorizada por posibles efectos adversos como: trombocitopenia, osteoporosis y riesgo de sangrado (27).

El riesgo de hemorragia durante la gestación o en el puerperio, contribuiría significativamente a la morbimortalidad materna, en pacientes con HBPM en comparación con la población general.

La justificación para la prescripción de heparina en pacientes con PGR asociada a SAF / SAFO, se basa en sus efectos anticoagulantes y antiinflamatorios que favorecen la implantación temprana y en consecuencia la placentación (28–29), mediante la reducción en la unión de aFLs, promoviendo menor inflamación e inhibiendo la activación del complemento.

Justificación

Se estima que la pérdida gestacional recurrente, puede afectar hasta al 5% de las mujeres. Desafortunadamente, solo en el 50% de las mujeres con PGR será posible identificar una causa, mientras que, la mitad restante tendrá una causa idiopática (PGR sin causa aparente o inexplicable). Cuando las etiologías más frecuentes de pérdida gestacional como alteraciones cromosómicas, infecciosas, endocrinológicas o anatómico-uterinas han sido descartadas, la causa más común es el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) (1-3).

El SAF, es una enfermedad autoinmune caracterizada por ser un estado protrombótico, con presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFLs) en pruebas serológicas. En pacientes con SAF y manifestaciones de morbilidad obstétrica, será llamado síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico (SAFO). Dicha patología toma especial relevancia en nuestra área, ya que se han detectado aPLs en el 5% de las mujeres en edad reproductiva y su presencia en suero se relaciona hasta en un 20% a pérdida gestacional (4 - 6).

Cervera et al. analizaron una cohorte de 590 mujeres con SAFO de una muestra de 1580 embarazadas en donde se observó una prevalencia de pérdida gestacional del 34.5%. De la misma manera en el año 2019, Alijotas-Reig et al. estudió una cohorte de 1000 pacientes con SAFO, encontrando que el desenlace obstétrico más reportado en un 38.6% había sido pérdida gestacional. Aunado a ello, el SAFO representa la trombofilia adquirida más frecuente durante el embarazo y se asocia a desenlaces perinatales adversos como; preeclampsia (PE), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y muerte fetal intrauterina, que en ausencia de tratamiento adecuado, se asocia en un 30% a pobres desenlaces obstétricos (4 - 9).

Recientemente, surgió el término síndrome de anticuerpos antifosfolípidos seronegativo (SAF-SN), para referirse a pacientes con alta sospecha de SAF por manifestaciones clínicas con perfil inmunológico negativo o en títulos persistentemente bajos (13).

Al igual que existe la presentación obstétrica de SAF, se ha descrito el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico seronegativo (SAFO-SN) (18,30). La presencia de complicaciones obstétricas en SAFO / NC-SAFO resultan de un estado procoagulante e inflamatorio continuo, que repercutirá en una mala placentación. El efecto inhibitorio que tienen los aFLs sobre la proliferación del trofoblasto ha sido descrito como el mecanismo patológico de la pérdida gestacional.

Por este motivo uno de los tratamientos más estudiados es el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM). Además de actuar como anticoagulante, los mecanismos de acción a los que se asocia la administración de HBPM en mujeres con PGR y SAF, ocurren tras su unión a los aFLs, protegiendo los fosfolípidos del trofoblasto de los insultos favoreciendo la implantación durante el primer trimestre (31).

Objetivo principal

Describir y comparar los desenlaces perinatales en las gestantes que recibieron o no heparina de bajo peso molecular durante la gestación, y tuvieron antecedente de pérdida gestacional recurrente, sin causa cromosómica, infecciosa, endocrinológica o anatómico-uterina identificada, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 2019 - 2023.

Materiales y métodos

El objetivo de este estudio fue describir y comparar los desenlaces perinatales en las gestantes que recibieron o no HBPM durante el embarazo, y tuvieron antecedente de PGR, sin causa cromosómica, infecciosa, endocrinológica o anatómico-uterina identificada, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 2019 - 2023. Al mismo tiempo, como objetivo secundario se

pretendió evaluar la prevalencia de aFLs (LA, aCL IgG e IgM y anti-β2-GPI IgG e IgM), en pacientes con PGR sin causa cromosómica, infecciosa, endocrinológica o anatómico-uterina.

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo cuya población es representada por mujeres con antecedente de PGR atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 2019 a 2023. La muestra fue seleccionada a conveniencia durante el periodo de estudio, mientras las participantes cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión a continuación descritos.

Criterios de inclusión: pacientes con antecedente de PGR (dos o más pérdidas espontáneas consecutivas de acuerdo a la definición por la ASRM y la ESHRE), con abordaje diagnóstico dentro del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo del 2019 a 2023. Que contaran con perfil inmunológico para SAF (LA, aCL IgG e IgM y anti-β2-GPI IgG e IgM), y hubieran logrado el embarazo espontáneo con seguimiento obstétrico por parte del servicio de Medicina Materno Fetal de la misma institución.

Criterios de exclusión: pacientes con antecedente de PGR en quienes se encuentre una causa identificable ya sea; patología endocrina, cromosomopatías, enfermedades infecciosas, alteraciones anatómico-uterinas (endometriosis, adenomiosis, leiomiomatosis, pólipos endometriales, sinequias uterinas, malformaciones müllerianas), y que no contarán con perfil inmunológico para SAF. Se excluyó también a aquellas mujeres que no lograron la gestación durante el abordaje médico, y a su vez, pacientes con embarazo ectópico, embarazo molar o quienes consiguieron la gestación por medio de cualquier terapia de reproducción asistida.

Criterios de eliminación: se eliminaron a pacientes con embarazo espontáneo que al momento del estudio continuaron la gestación o hubieran perdido seguimiento obstétrico dentro del instituto. Los desenlaces de interés que fueron evaluados:

Se evaluó el porcentaje de recién nacidos vivos en ambos grupos, con base a ello se analizaron desenlaces neonatales como: somatometría neonatal (peso), calificación de APGAR que comprende un algoritmo clínico utilizado para la evaluación del recién nacido al 1 y 5 minutos de nacimiento, permite valorar la

respuesta inmediata del recién nacido a la vida extrauterina, así como la respuesta a la reanimación en caso necesario (32). Se empleó la puntuación de gravedad respiratoria de Silverman Andersen para evaluar la respuesta respiratoria del recién nacido y determinar si presentaba o no datos de dificultad respiratoria que ameritará manejo médico, y al final el destino del recién nacido: alojamiento conjunto, ingreso a UCIREN (unidad de cuidados intermedios neonatales), UCIN (unidad de cuidados intensivos neonatales), necesidad de cunero de transición o en caso de muerte, destino al servicio de patología (33).

Se definió como datos de insuficiencia placentaria a el trastorno del embarazo por el cual la placenta tiene un funcionamiento deficiente, en la que se produce un fallo parcial de la transferencia placentaria restringiendo el aporte de nutrientes y oxígeno al feto. Esto puede provocar un retraso del crecimiento fetal, o incluso muerte fetal intrauterina. Se usó la definición para FPEG como aquel feto con peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. RCIU se definió como la presencia de peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional con cualquier parámetro de la hemodinamia alterado o la presencia de peso fetal estimado por debajo del percentil 3 de acuerdo a la clasificación de Hadlock (34).

Para las complicaciones obstétricas se valoró la presencia de episodios de sangrado transvaginal de acuerdo al trimestre de gestación en el que se presentará (1er trimestre: 11 a 13.6 semanas, 2do trimestre: 18 a 26.6 semanas y 3er trimestre: 27 semanas hasta el final del embarazo). En cuanto a las complicaciones a la resolución, se definió como hemorragia obstétrica (HO) a la pérdida sanguínea de > 500 ml en parto vaginal o > 1000 ml en cesáreas (2,35). A las pacientes con diagnóstico de HO, se analizó si ameritaron o no manejo en unidad de cuidados intensivos del adulto (UCIA), y en su defecto la necesidad de hemotransfusión.

Para la descripción de hallazgos placentarios, las variables patológicas fueron evaluadas y clasificadas según la *Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement* por el servicio de Patología del Instituto Nacional de Perinatología, con base a ello, se categorizaron en; datos de mal perfusión vascular materna y mal perfusión vascular fetal (36).

Se dividieron a las pacientes de acuerdo a la exposición a HBPM durante el embarazo, como medida terapéutica y a juicio médico, haciendo hincapié en la edad gestacional al inicio de su administración y la dosis media utilizada. El grupo 1 incluyó pacientes que lograron un embarazo espontáneo y que recibieron enoxaparina subcutánea durante el embarazo. En el grupo 2 se conformó de pacientes que no recibieron enoxaparina. Se compararon los desenlaces perinatales de interés entre ambos grupos.

El proceso de recolección de datos se identificó a las mujeres candidatas mediante los registros del expediente electrónico, se contrastaron con los diagnósticos de inclusión y exclusión y aquellas que cumplieran las características fueron incluidas en el estudio. Una vez identificadas, las variables de interés fueron capturadas en una base de datos en excel, los datos sensibles no fueron capturados y cada una de las pacientes recibió un código de identificación para mantener su anonimato. El análisis estadístico se realizó en el programa spss v 24. Primero se realizaron pruebas de normalidad para cada una de las variables, después se realizaron estadísticos descriptivos con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar dependiendo de la variable. Para contrastar variables entre grupos se utilizó la prueba de T de student o chi cuadrada, según correspondiera.

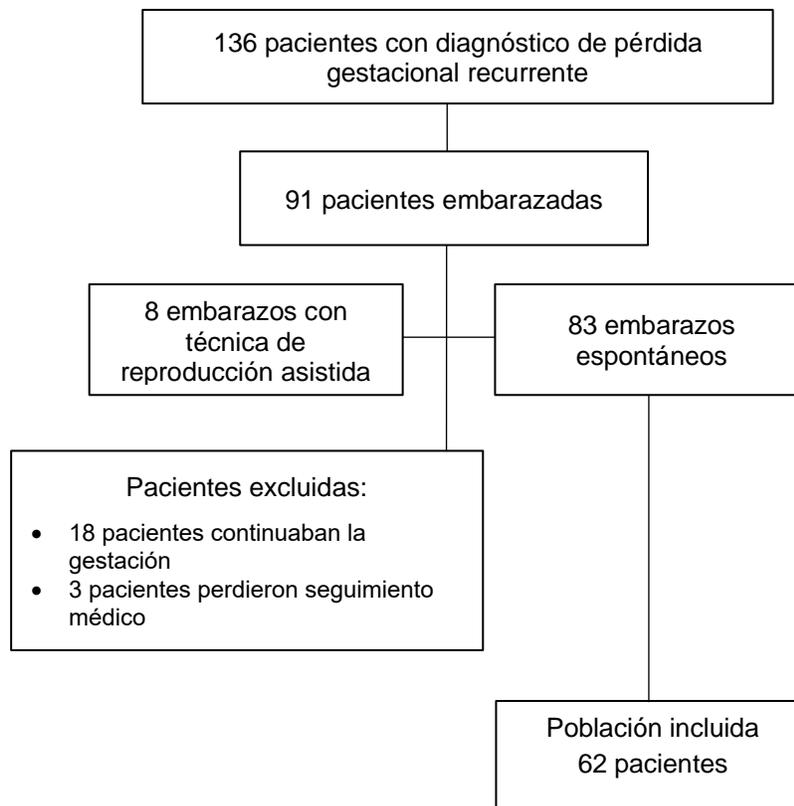


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

Resultados

Se obtuvo una muestra de 136 pacientes con diagnóstico de PGR en el periodo del 2019 a 2023 dentro del Instituto Nacional de Perinatología. De este grupo 91 (66.9%) mujeres lograron el embarazo; 83 (91.2%) de forma espontánea y 8 (8.7%) mediante alguna técnica de reproducción asistida (TRA). Conforme a los criterios de inclusión descritos previamente únicamente se estudió a la población con embarazo logrado espontáneamente. De las 83 gestantes evaluadas al momento del estudio, 62 (74.6%) pacientes estaban cursando el puerperio en tanto que, las 18 (21.6%) pacientes que habían culminado la gestación. Por el contrario, 3 (3.6%) pacientes perdieron seguimiento médico, por este motivo fueron excluidos del estudio.

La mediana de edad de la muestra fue de 33 años (29 a 36 años), se calculó su índice de masa corporal (IMC), con una mediana de 29 kg/m² (26 - 34 kg/m²) clasificando para sobrepeso de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Antecedentes obstétricos

Asimismo, se interrogaron antecedentes obstétricos: número de pérdidas gestacionales, antecedente de muerte fetal intrauterina, cesáreas y partos previos, así como embarazos ectópicos. Cabe destacar que el 16.6% de las pacientes tenían antecedente de muerte fetal intrauterina. Una paciente tenía el antecedente de 3 (6%) muertes fetales intrauterina.

Figura 2. Número de pérdidas gestacionales

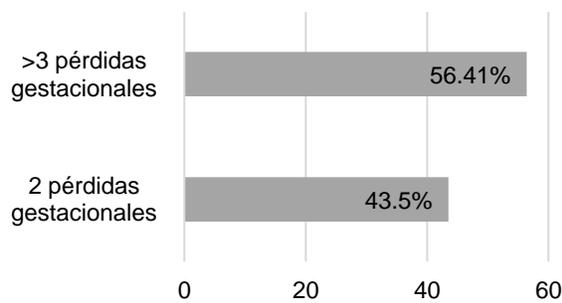
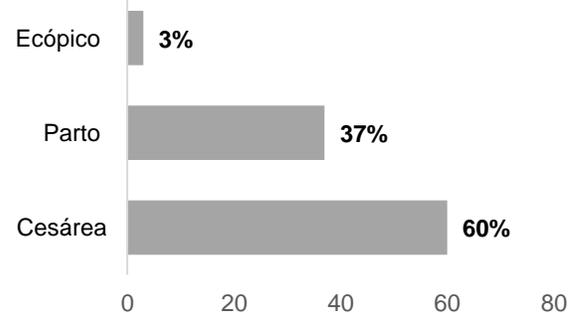


Figura 3. Antecedentes obstétricos



Posteriormente, se dividió a la población en dos grupos; el grupo 1 sería aquel con antecedente de PGR, que hubieran logrado un embarazo espontáneo a término y se hubiera administrado durante su gestación HBPM, contra el grupo 2 igualmente con antecedente de PGR, embarazo espontáneo a término pero sin administración de HBPM.

El grupo 1 se conformó por 23 pacientes (38%), versus grupo 2 por 39 pacientes (65%). En cuanto al grupo 1 la dosis promedio de HBPM fue de 50 mcg cada 24 horas, no se reportaron efectos adversos tras la administración del medicamento en ninguna paciente. La mediana de edad gestacional para el inicio de HBPM fue a las 15.3 semanas (6.0 - 35.3 semanas).

En el grupo 1 se incluyeron 23 pacientes (37%) y en el grupo 2 fueron 39 pacientes (62.9%). La dosis promedio de HBPM que recibieron las pacientes del grupo 1 fue de 50 mg cada 24 horas. No se reportaron reacciones adversas locales como: dolor en sitio de punción, equimosis, rash o prurito. La mediana de edad gestacional para el inicio de HBPM fue a las 15.3 semanas (6.0 - 35.3 semanas). Se realizó una evaluación adicional en el grupo 1 para analizar la efectividad de la terapia combinada con ácido acetilsalicílico (AAS). De los diecinueve pacientes incluidos en este grupo (representando el 82.6% del total), todos habían recibido administración concomitante de AAS, con una dosis promedio de 125 mg y un promedio de edad gestacional de inicio de 19.9 semanas (con un rango que osciló entre 6.5 y 18.4 semanas).

Comorbilidades asociadas

No se observaron diferencias en la frecuencia de comorbilidades tales como enfermedades autoinmunes sistémicas, trombofilias, diabetes mellitus tipo 1. En cada uno de los grupos se incluyó 1 paciente con diagnóstico de SAFO. Además en el grupo 1 se incluyeron 2 pacientes con alta sospecha de SAFO-SN: pacientes con antecedentes de morbilidad obstétrica, con títulos bajos para aCL con la toma de sólo un perfil inmunológico.

Perfil inmunológico para SAF

El perfil para SAF extendido (anexina A5, anexina A2, aPS, aPE e IgA para aCL y a β 2GPI) se realizó solo en 4 (6.6%) pacientes; y solo se obtuvo 1 resultado positivo (a expensas de aPS y APE) en el grupo 1.

Desenlaces perinatales de interés

El desenlace más importante a evaluar fue el porcentaje de recién nacidos vivos (52 / 62 casos). En el grupo 1 se reportaron 20 recién nacidos vivos contra 32 en el grupo 2 (86.9% *versus* 82.05%), a pesar de no contar con una diferencia estadística

significativa, hubo un mayor porcentaje de recién nacidos vivos en el grupo con administración de HBPM.

En cuanto al seguimiento obstétrico por el servicio de Medicina Materno Fetal, la edad gestacional promedio en la que se realizó el ultrasonido de primer trimestre fue a las 13.1 semanas. Se valoró el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IP Aut). El IP Aut se consideró anormal cuando los valores se encontraban por arriba del percentil 95, de acuerdo a las curvas de referencia.

Figura 4. Valoración por Medicina Materno Fetal durante el primer trimestre en pacientes con administración de HBPM (grupo 1), versus sin administración de HBPM (grupo 2)

	Grupo 1 (con HBPM)	Grupo 2 (sin HBPM)	Valor de P
IP de la arteria uterina (Aut)			
Normal	1 (50%)	1 (50%)	0.715
Anormal	19 (37.2%)	32 (62.7%)	
Riesgo para PE			
Bajo	0	0	
Intermedio	0	0	
Alto	3 (50%)	3 (50%)	1.00
Riesgo para RCIU			
Bajo	0	0	
Intermedio	0	0	
Alto	3 (42.8%)	4 (57.1%)	

Se llevó a cabo tamizaje para PE y RCIU entre las 11 a 13.6 semanas de gestación (1er trimestre). Para ello, se consideraron diversas características maternas, como la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad en las arterias uterinas (IP Aut) y pruebas bioquímicas específicas. Tanto el grupo 1 como el grupo 2, se encontró en riesgo bajo para PE y RCIU con un valor de p estadísticamente no significativo ($p = 0.99$).

Para la última cita de seguimiento, se evaluó el peso fetal estimado por fetometría, el percentil de acuerdo a Hadlock y se realizó hemodinamia. De acuerdo a los resultados fueron categorizados en; FPEG o RCIU.

Figura 5. Última valoración por Medicina Materno Fetal: alteración del crecimiento fetal en pacientes con administración de HBPM (grupo 1), versus sin administración de HBPM (grupo 2)

	Grupo 1 (con HBPM)	Grupo 2 (sin HBPM)
FPEG	1 (4.3%)	4 (10.2%)
RCIU	5 (21.7%)	1 (2.5%)

Desenlaces neonatales

Se reportó un mayor porcentaje de aborto en el grupo 2, en comparación con el grupo 1, así como embarazos previables y pretérmino. Uno de los desenlaces de mayor importancia a evaluar, era comparar el porcentaje de recién nacidos vivos. En el grupo 1 se reportaron 20 (86.9%) recién nacidos vivos, mientras que, para el grupo 2 hubieron 32 (82.05%) recién nacidos vivos, sin una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.194$). El promedio de peso al nacimiento fue mayor en el, grupo 1. A pesar de ser estadísticamente no significativo se observó una tendencia con una $p = 0.071$. El resto de los desenlaces neonatales, se pueden observar en la figura 6.

Figura 6. Desenlaces perinatales en pacientes con administración de HBPM (grupo 1), versus sin administración de HBPM (grupo 2)

	Grupo 1 (con HBPM)	Grupo 2 (sin HBPM)	Valor de P
Aborto (<20 semanas)	2 (8.6%)	4 (10.2%)	
Previable (<24 semanas)	0	1 (2.56%)	
Pretérmino (<37 semanas)	0	2 (5.1%)	
Recién nacido vivo	20 (86.9%)	32 (82.05%)	0.194
Peso (gramos), medi, gr	2739	2510	0.071

APGAR			
1 minuto			0.164
≤7	6 (30%)	8 (25%)	
8	10 (5.5%)	15 (46.8%)	
9	4 (20%)	9 (28%)	
5 minutos			0.724
≤7	2 (10%)	8 (25%)	
8	11 (55%)	16 (50%)	
9	5 (25%)	8 (25%)	
10	2 (10%)	0	
Silverman			
0	10 (50%)	12 (37.5%)	0.124
1	9 (45%)	11 (34.3%)	
2	1 (5%)	9 (28.1%)	
Destino del recién nacido			
Alojamiento conjunto	10 (50%)	28 (87.5%)	0.508
UCIREN	1 (5%)	0	
UCIN	1 (5%)	0	
Cunero de transición	8 (40%)	4 (12.5%)	

Complicaciones hemorrágicas

Se analizaron los episodios de sangrado durante la gestación (Figura 4), divididos por trimestre del embarazo y como complicación a la resolución obstétrica. Ninguna de las pacientes ameritó manejo médico de urgencia, ni se realizó suspensión de la terapia anticoagulante por indicación médica.

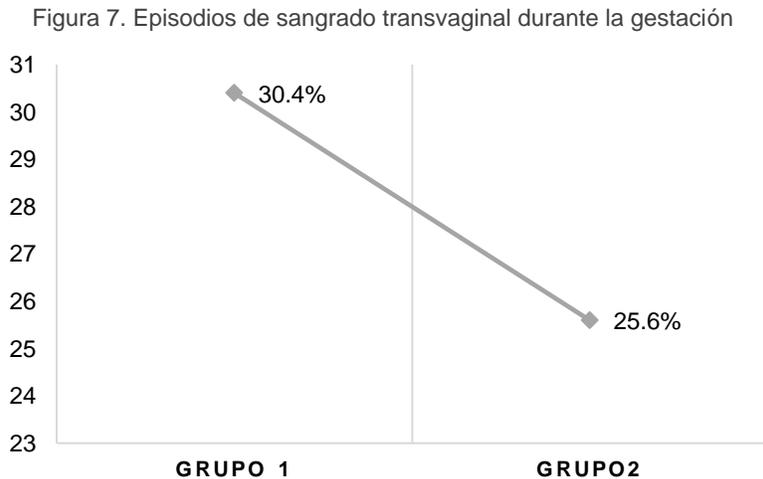


Figura 8. Episodios de sangrado transvaginal, de acuerdo al trimestre del embarazo

Presencia de sangrado durante la gestación	Grupo 1 (con HBPM)	Grupo 2 (sin HBPM)
1er trimestre	5 (71.4%)	5 (50%)
2do trimestre	2 (28.5%)	5 (50%)
3er trimestre	0	0

En lo que respecta a la incidencia de hemorragia obstétrica (HO) como complicación quirúrgica posterior a la resolución, se observó que dentro del grupo 1, dos pacientes (8.69%) presentaron HO y requirieron ser ingresadas en la unidad de cuidados intensivos del adulto (UCIA). Por otro lado, en el grupo 2, se registraron cuatro pacientes (10.25%) con HO, solo 2 de ellas (50%) ameritaron ingreso a UCIA.

Presencia de estados hipertensivos

Se analizó la presencia de PE durante la gestación en ambos grupos de pacientes. Se observó en un total de 4 (6.4%) pacientes, de las cuales 3 (75%) pertenecían al grupo 1. Mientras que solo 1 paciente (2.5%) se reportó en el grupo 2, en cuanto a la edad gestacional de aparición, todos los casos ocurrieron durante el tercer trimestre.

Es importante destacar que únicamente dos pacientes requirieron atención médica en la unidad de cuidados intensivos del adulto (UCIA) debido a la gravedad de su condición, las cuales pertenecieron al grupo 1. Durante el puerperio inmediato, no se añadió ningún caso de estado hipertensivo.

Resolución obstétrica

Se categorizó a los pacientes de cada grupo de acuerdo al tipo de resolución obstétrica. Tanto en el grupo 1 como en el grupo 2, la principal vía de resolución obstétrica fue la abdominal (85% *versus* 78.1%), de la misma manera en ambos grupos la indicación de resolución vía abdominal más frecuente fue la electiva (64.7% *versus* 56.2%).

Figura 9. Resolución obstétrica en pacientes con administración de HBPM (grupo 1), *versus* sin administración de HBPM (grupo 2)

	Grupo 1 (con HBPM)	Grupo 2 (sin HBPM)	Valor de P
<i>Vía de resolución</i>			
Parto	3 (15%)	7 (21.8%)	0.612
Cesárea	17 (85%)	25 (78.1%)	
<i>Indicación de cesárea</i>			
Electiva	11 (64.7%)	18 (56.2%)	0.976
Materna	2 (11.7%)	6 (18.7%)	
Fetal	4 (23.5%)	8 (25%)	

Hallazgos histopatológicos placentarios

Finalmente, se estudiaron los hallazgos placentarios descritos por el Departamento de Patología del Instituto. Se realizó un estudio histopatológico a 52 / 62 (83%) placentas: 19 (36.1%) en el grupo 1 y 33 (63.4%) para el grupo 2.

Se observaron datos de malperfusión vascular materna en 9 de las placentas analizadas del grupo 1 (47.3%). Los hallazgos más frecuentes fueron pseudoquiste placentario en el 100%, hipoplasia vellosa en el 50% e infartos placentarios en el 45.5%. Tanto que en el grupo 2, se reportaron 14 (42.2%) placentas, los hallazgos más descritos fueron: nodos sinciciales en el 80%, maduración vellosa acelerada en 62.5% e infartos placentarios en el 54.5%. Con respecto a los resultados para mal perfusión vascular fetal se reportaron 9 (47.3%) casos para el grupo 1, los hallazgos más descritos fueron presencia de: vellosidades fibrosas en el 100%, vellosidades avasculares en la mitad de los casos, y 27.2% de depósitos de fibrina. Se encontraron 15 (45.4%) placentas en el grupo 2, donde se observó principalmente datos de: vasculopatía obliterativa y trombosis intervellosa en el 100% de las placentas y como tercer hallazgo más frecuente, depósitos de fibrina en un 72.7%. No se obtuvieron diferencias entre ambos grupos.

Figura 10. Hallazgos placentarios en pacientes con administración de HBPM (grupo 1), versus sin administración de HBPM (grupo 2)

	Grupo 1 (con HBPM)	Grupo 2 (sin HBPM)	Valor de P
<i>Mal perfusión vascular materna</i>			
Hipoplasia vellosa	2 (50%)	2 (50%)	0.556
Infartos placentarios	5 (45.4%)	6 (54.5%)	0.483
Seudoquiste placentario	1 (100%)	0	0.182
Nodos sinciciales	2 (20%)	8 (80%)	0.234
Maduración vellosa acelerada	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0.942
Aglutinación vellosa	1 (50%)	1 (50%)	0.683

Mal perfusión vascular fetal			
Depósitos fibrina	3 (27.2%)	8 (72.7%)	0.483
Vasculopatía obliterativa	0	2 (100%)	0.276
Trombosis intervellosa	0	1 (100%)	0.446
Vellosidades avasculares	2 (50%)	2 (50%)	0.556
Vellosidades fibrosas	1 (100%)	0	0.182
Cariorrexis	0	0	-

Discusión

La PGR es una condición que puede afectar hasta al 2% - 4% de las parejas en edad fértil. A pesar de los avances en medicina, lamentablemente, en la actualidad, alrededor del 50% de las pacientes que se someten a un abordaje médico exhaustivo de PGR no lograrán identificar una causa etiológica lo que se identificará como: PGRI (26, 37). Las posibles etiologías de PGRI continúan siendo diagnósticos por exclusión. Uno de los momentos más importantes al inicio del embarazo es la implantación del embrión, seguida de la invasión del trofoblasto, que permitirá formar una adecuada circulación materno-fetal (38). En ese sentido, cualquier insulto que impida la adecuada placentación, será capaz de desencadenar complicaciones obstétricas. La revisión en la literatura menciona que eventos como: disfunción del factor de crecimiento endotelial vascular e inmunología materno-fetal, podrían explicarla (39). Hasta el 50% de las pacientes con diagnóstico de PGRI, podrían asociarse a alguna trombofilia: congénita o adquirida.

El uso de tratamiento empírico se ha planteado para pacientes con PGRI debido a la falta de investigación acerca del tema, se proponen terapias como: progesterona, inmunomoduladores y terapia anticoagulante.

Un metaanálisis que examinó el efecto de HBPM en pacientes con PGRI combinó los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 1452$). El uso de HBPM redujo significativamente el riesgo de pérdida gestacional en mujeres con antecedentes de 3 o más abortos espontáneos ($RR = 0.46$; [IC 95% = 0.35-0.61]; $p = 0.00$). Sin embargo, no se observó un efecto significativo del tratamiento en mujeres con antecedentes de 2 pérdidas ($RR = 0.70$; [IC 95% = 0.57-0.86]; $p = 0,26$). Lo que sugiere que la HBPM puede ser beneficiosa para prevenir PGR en mujeres con un historial de 3 o más pérdidas espontáneas (40).

El diagnóstico de SAF se basa predominantemente en la positividad serológica de aFLs. Sin embargo, las pruebas de cribado rutinarias (aCL, anti- $\beta 2$ -GP1 y LA) podrían pasar por alto casos de NC-APS / NC-OAPS. La información que se tiene acerca de la implementación rutinaria del perfil inmunológico extendido (aFLs seronegativos o no criterio) es limitada, no obstante, es importante señalar que su realización podría mejorar y/o disminuir eventos asociados a morbilidad obstétrica (41). En nuestra población de estudio ($n = 62$), sólo se solicitó perfil inmunológico extendido a 4 pacientes, ya que dicho estudio no se solicita de forma rutinaria dentro de la evaluación de PGR en nuestro hospital. De las pacientes con perfil extendido, solo en 1 paciente se realizó el diagnóstico de NC-OAPS.

El tratamiento anticoagulante ha sido empleado como una estrategia preventiva en mujeres con historia de PGR, debido a las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las heparinas, en particular de la HBPM. Dentro de los resultados más estudiados para su administración se encuentran: tasa de recién nacidos vivos, pérdida gestacional, PE, FPEG y RCIU (25).

Jiang et al., realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, donde se incluyeron 8 ECA; se compararon pacientes con antecedente de PGR y administración de HBPM ($n = 963$) contra pacientes con PGR sin tratamiento ($n = 891$). El objetivo principal era evaluar el porcentaje de recién nacidos vivos. Un ECA reportó mayor porcentaje de recién nacidos vivos en mujeres tratadas con HBPM, con una

diferencia estadística en la tasa de pérdidas entre el grupo con administración de HBPM *versus* el grupo sin administración de HBPM, se observó heterogeneidad estadística entre ambos estudios ($I^2 = 73\%$, $p = 0.0006$), de acuerdo a sus resultados se concluyó que las pacientes con uso de HBPM tenían una menor tasa de pérdidas gestacionales, que el grupo control (RR = 0.62; [IC 95% 0.43 – 0.91; $p = 0.01$) (26).

Hamulyák et al. (42) tras una revisión sistemática y meta-análisis en mujeres con SAF asociado a PGR, donde evaluaron distintas terapias anticoagulantes administradas durante la gestación, así como desenlaces obstétricos asociados; tuvieron como objetivo principal evaluar la tasa de recién nacidos vivos. Se incluyeron 11 ensayos ($n = 1672$), solo uno comparó el uso de AAS con placebo, cinco ensayos el uso de heparinas (HNF o HBPM) con AAS contra AAS sola, otro ensayo analizó el uso de HBPM con AAS, y únicamente un ECA comparó la administración de AAS contra HBPM. Se demostró que el rango de pérdidas gestaciones en pacientes con PGR asociada a SAF, oscila entre 3 a 4. Al igual que en nuestro estudio, donde se encontró que más de la mitad de las pacientes contaban con el antecedente de haber tenido 3 pérdidas (28).

El valor de corte para la positividad de aCL y a β 2GPI también ha sido objeto de debate. Diversos estudios sugieren que pacientes con SAFO pueden tener niveles de aCL más bajos en comparación a aquellas con antecedentes trombóticos (30, 43).

En el estudio observacional, *The Nîmes Obstetricians and Hematologists Antiphospholipid Syndrome (NOH-APS)*, se vió que la positividad para IgM aCL corresponde a un factor de riesgo independiente de morbilidad obstétrica (datos de insuficiencia placentaria). La presencia de aFLs positivos (LA, IgG a β 2GPI o aCL) en mujeres con SAF en tratamiento, no demostraron riesgos significativos (44).

Ruffatti et al. señalan que los valores de aCL entre el percentil 99 (17.4 para aCL IgG y 26.8 para aCL IgM) y 40 unidades GPL era significativamente mayor ($p < 0,0001$) en pacientes con morbilidad del embarazo (73.7%) en comparación con aquellas que presentaron trombosis vascular (16.9%) y aquellas con antecedente

de ambas afecciones (16.7%). Por otra parte, Gardiner et al. demostraron que más del 50 % de las mujeres con características clínicas sugestivas de SAFO, pero sin antecedente de trombosis, tenían aCL y/o aβ2GPI positivos en títulos bajos con ausencia de LA (45, 46)

Datos limitados sugieren que la persistencia de un aFLs en títulos bajos (percentil menor a 99) en embarazos no tratados de mujeres con pérdidas recurrentes se asocian con una tasa de pérdida fetal de más del 90% (2, 47- 48).

Acerca de las manifestaciones de morbilidad obstétrica, el EUROAPS comparó la incidencia de complicaciones obstétricas entre pacientes con SAF contra pacientes con SAF-SN; pérdida espontánea (25% *versus* 7%, $p=0.001$), muerte fetal intrauterina (23% *versus* 6%, $p=0.001$), RCIU (16% *versus* 3%, $p=0.001$), parto pretérmino (28% *versus* 5%, $p=0.001$), PE <34 semanas (18% *versus* 3%, $p=0.001$), y síndrome de Hellp (3% *versus* 1%, $p=0.001$) (11, 49). Un estudio retrospectivo unicéntrico (n=117) evaluó mujeres con SAF-SN contra (n=126) y SAF (44% recibió tratamiento y el 56% sin tratamiento), demostró una tasa comparable de desenlaces adversos perinatales en el grupo de SAF-SN contra el grupo de SAF, como; PGR (16% *versus* 16%, $p=0.91$), RCIU (6% *versus* 6%, $p=0.93$), PE (5% *versus* 2%, $p=0.3$) y síndrome HELLP (2% *versus* 0%, $p=0.1$), sin diferencias significativas. Cetin et al. (n = 120) reportaron que no existió diferencia significativa para PE, RCIU y parto pretérmino ($p > 0.05$) en pacientes con administración de HBPM y PGR (55, 56).

De igual forma, Shaaban et al. en un ECA evaluó el efecto de HBPM en mujeres con PGR y perfil inmunológico para SAF negativo (no se valoraron aFLs seronegativos), se reportaron tasas de PE de 2.7% contra 2.9% y muerte fetal intrauterina de 13.7% contra 27.5% tras la comparación del grupo de estudio y grupo control, sin diferencias estadísticas ($p > 0.05$) (57).

Estudios de cohorte de SAF publicados recientemente mencionan que el riesgo de complicaciones durante la gestación sigue siendo elevado, sin embargo, se ha visto un aumento en la tasa de recién nacidos vivos (70%) en comparación con datos

previos (53-54). De acuerdo a nuestros resultados, el porcentaje de recién nacidos vivos fue para el grupo 1 de 86.9% y 82.05.4% para el grupo 2, sin demostrarse una diferencia significativa. Por otra parte el EUROAPS, señala que tras la administración de antiagregantes plaquetarios y terapia anticoagulante en pacientes con SAF y SAF-SN tuvieron un número similar de recién nacidos vivos, del 85% y 90% respectivamente, de igual forma sin una diferencia estadísticamente significativa (11, 49).

Brenner et al. y Dolitzky et al. demostraron que el uso de anticoagulantes y tromboprolifaxis, podría disminuir el riesgo de pérdida gestacional recurrente. Es por ello que el uso de heparinas ha sido fuertemente estudiado en este grupo de pacientes (26, 55, 58). La recomendación para su inicio de uso es preconcepcional (en caso de conocimiento previo de la patología), o en su defecto, si contamos con el antecedente de PGR. Deberá emplearse idealmente antes de las 12 semanas en dosis profiláctica. En comparación con nuestro estudio, la edad gestacional promedio de inicio de tratamiento fue a las 16 semanas (38).

Con respecto al uso de heparinas se ha demostrado que la administración de HBPM es segura y efectiva durante el embarazo, al no atravesar la barrera placentaria. Xuefenglu et al. señalan que la HBPM puede mantener la función y estado de hemostasia en pacientes con antecedente de PGR, además mencionan que tanto la agregación plaquetaria en respuesta al ácido araquidónico como los niveles de dímero D podrían ser buenos indicadores del uso de AAS y HBPM en esta población (56, 57).

En la revisión sistemática y meta-análisis, mencionada anteriormente por Hamulyák et al., el único ECA que comparó la administración de AAS contra HBPM (n = 144), analizó dos grupos de pacientes con SAF; el primero con administración de AAS contra el grupo 2 con administración de HBPM. Las pacientes tratadas con HBPM tuvieron mayores tasas de recién nacidos vivos (86.3%), en comparación con el grupo de AAS con (72.1%), (RR 1.20, 95% CI 1.00-1.43). Por otra parte, el peso al

nacimiento de los recién nacidos vivos del grupo AAS fue significativamente menor que en aquellos que recibieron HBPM (42).

En relación con los efectos adversos asociados a la aplicación de HBPM, Xu et al. en un estudio realizado para evaluar su eficacia en pacientes con PGR, reportaron una incidencia de reacciones al medicamento del 20% versus 23.3% en mujeres en quienes no se administró, con una diferencia estadísticamente no significativa ($p = >0.05$). De Jong et al. publicaron la presencia de reacciones cutáneas locales (al sitio de la administración), tras el empleo de HBPM en 40% de las pacientes, las cuales resolvieron de manera espontánea y no supusieron ningún riesgo significativo (27, 59)

En cuanto a los episodios de sangrado, Jiang et al. evaluaron el papel de la HBPM en PGR, posterior a una revisión sistemática y meta-análisis ($n = 1854$). Encontrando como resultado secundario, que la presencia de episodios de sangrado no fue significativa entre ambos grupos ($RR = 6.07$; $95\% IC = 0.24 - 152.23$; $P = 0.27$) (26). En nuestro estudio no se reportaron reacciones adversas locales asociadas a la administración de HBPM, sin embargo al tratarse de un estudio retrospectivo es posible que estos eventos no hayan sido reportados en el expediente. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, a la evaluación de nuestros resultados, se encontró un mayor porcentaje de episodios de sangrado durante la gestación en el grupo 1, en comparación con el grupo 2 (30.4% *versus* 25.6%). Para el grupo 1, el trimestre en el que se reportaron más sangrados fue en segundo con 28.5%, mientras que, para el grupo 2 fue 50% en el primer trimestre y la mitad restante en el segundo trimestre. En relación con la presencia de HO a la resolución, las pacientes del grupo 1 tuvieron un menor porcentaje en comparación con el grupo 2 (8.69% *versus* 10.25%).

La presencia de aFLs criterio y no criterio, también juegan un papel importante sobre las características patológicas placentarias (35,54). En lo que respecta a los hallazgos placentarios, EUROAPS menciona que tras estudio del 15.9% de las placentas estudiadas, los hallazgos histopatológicos más descritos fueron: infartos

placentarios en 68 (42.76%) muestras, trombos en 30 (18.86%) casos, datos asociados a inflamación como: fibrina o villitis en 37 (29.83%) y 28 (17.61%) muestras, respectivamente. Dichos hallazgos placentarios se asociaron a PE en 15-20% y a RCIU en un 14-20% (21). Spinillo et al. (55) en un estudio longitudinal de casos y controles en donde compararon lesiones placentarias en un grupo de pacientes con SAF (n = 27) versus SAF-SN (n = 24), demostraron mayores tasas de depósitos de fibrina ($p = 0.05$) y datos de cariorrexis ($p = 0.014$), en general se observaron más datos de mal perfusión vascular materna en pacientes complicadas con FPEG ($p = 0.008$) y RCIU ($p = 0.02$). Los datos de mal perfusión vascular fetal fueron mayores en pacientes con SAF-SN [OR 4.2 (95% IC 1.4 - 12.3)].

Desafortunadamente son muy pocos los estudios publicados, acerca del uso de HBPM como monoterapia en pacientes con SAF y PGR, y aún menor es la información que tenemos acerca de SAF-SN / SAFO-SN con respecto a su asociación a morbilidad obstétrica y tratamiento.

Limitaciones del estudio

Con respecto a las limitaciones del estudio, la población evaluada no cumplía en su totalidad con los criterios diagnóstico de Sydney debido a la heterogeneidad del término, aunado a ello el intervalo de tiempo para toma de perfil para aFLs (12 semanas), no se realizó de forma sistemática. En menos de la mitad de las pacientes se logró la toma del perfil inmunológico extendido para SAF-SN / SAFO-SN, ya que en nuestro instituto no contamos con los insumos para la realización de aFLs seronegativos y desafortunadamente muchas pruebas deben realizarse por fura, perdiendo seguimiento.

Al ser un estudio retrospectivo, la indicación del tratamiento en cuanto a criterios de administración, edad gestacional de inicio y dosis, no se determinó de manera unánime en todas las pacientes.

Conclusión

El SAF / SAFO probablemente es el factor de riesgo más reconocible en la mayoría de los casos de PGR. En cuanto a los resultados de nuestro estudio, uno de los desenlaces más importantes a evaluar fueron los casos de recién nacidos vivos en ambos grupos; en el grupo de pacientes con administración de HBPM se reportó un porcentaje de 86.9%, porcentaje que coincide con el número de recién nacidos reportados en la literatura médica.

Por otra parte, el desenlace de PE y RCIU no presentó diferencias estadísticamente significativas. Distintos ECA mencionan que tras el uso de HBPM como monoterapia en pacientes con diagnóstico de SAF y PGR, los episodios de morbilidad obstétrica no se ven modificados; aunado a ello se describe que deberían ser tratadas idealmente con heparinas (HNF o HBPM) a dosis profilácticas en combinación con AAS a dosis bajas (75mg), durante el periodo preconcepcional o tan pronto se confirme el embarazo. La terapia combinada, ha reportado mayores tasas de recién nacidos vivos, en comparación con monoterapia. En la práctica clínica ha generado preocupación el cómo debería evaluarse y tratarse las mujeres con alta sospecha de SAFO-SN y poder de esta manera, mejorar sus desenlaces perinatales.

Se necesitan estudios multicéntricos prospectivos, con un diseño apropiado y una potencia adecuada, para investigar la validez diagnóstica, las implicaciones para el tratamiento y los resultados a largo plazo de las manifestaciones clínicas y/o de laboratorio en pacientes con PGR / PGRI y alta sospecha de SAFO-SN. Mientras tanto, las decisiones sobre el uso de tratamiento antitrombótico durante el embarazo debe basarse en la evaluación individual de riesgos y beneficios.

La PGR corresponde un desafío diagnóstico para el médico y a una situación negativa en la pareja que experimenta repetidamente el duelo. Por lo anterior, es de suma importancia no olvidar dentro de la atención médica y el abordaje diagnóstico

de la patología, la necesidad de brindar soporte psicológico y promover una adecuada salud emocional en la pareja.

Anexos

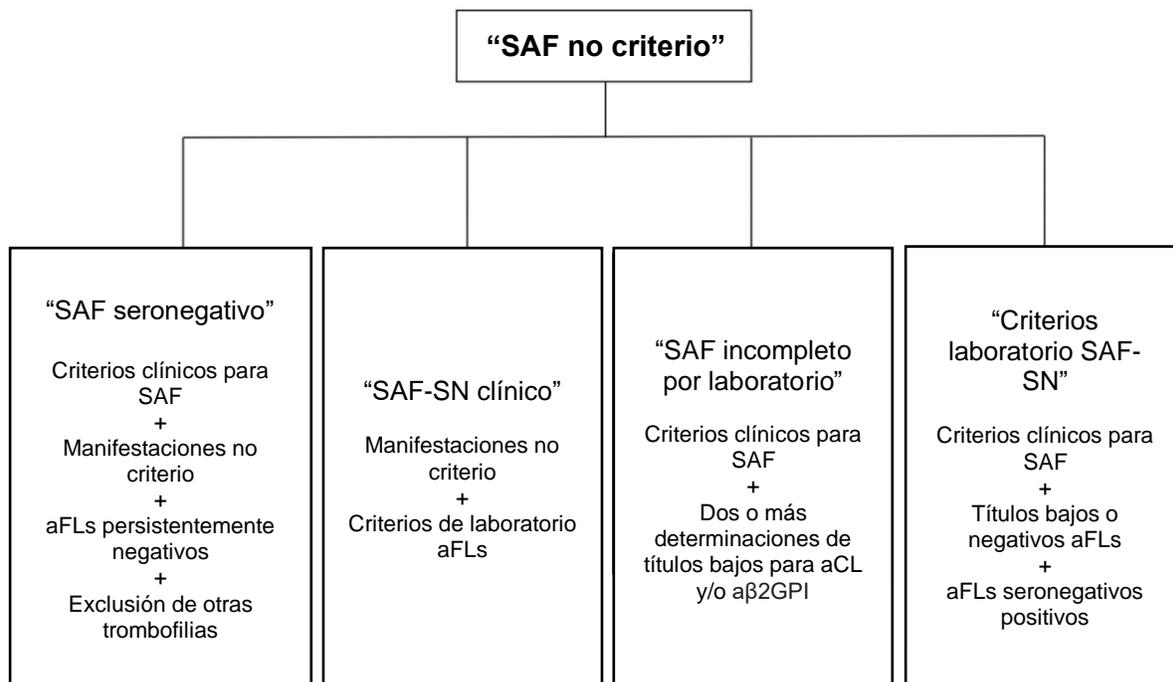
Anexo 1: Criterios diagnóstico de Sydney para APS

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
1. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, ≥ 10 semanas de gestación	1. LA presente en plasma en dos o más ocasiones, al menos con 12 semanas de intervalo 2. aCL IgG y /o IgM en plasma (> 40 GPL U o MPL units, o $>$ percentil 99), en dos o más ocasiones, al menos con 12 semanas de intervalo 3. a β 2GPI IgG y /o IgM en plasma ($>$ percentil 99), en dos o más ocasiones, al menos con 12 semanas de intervalo
2. Uno o más nacimientos pretérmino de un neonato morfológicamente normal, <34 semanas de gestación a causa de: <ol style="list-style-type: none"> 1. Eclampsia o PE con datos de severidad 2. Datos de insuficiencia placentaria 	
3. Tres o más pérdidas gestacionales consecutivas no explicadas <10 semanas, en ausencia de causas maternas y/o paternas	
Diagnóstico de OAPS: se realiza al menos con 1 criterio clínico y 1 criterio de la laboratorio	

Anexo 2. Criterios diagnóstico para NC-OAPS

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dos pérdidas inexplicables 2. Tres o más pérdidas 3. PE tardía 4. Desprendimiento de placenta normoinserta, nacimiento pretérmino 5. Dos o más fertilizaciones in vitro fallidos de causa inexplicable 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Títulos bajos para aCL o aβ2GPI entre percentil 95 - 99. 2. Presencia intermitente de aPL en mujeres con manifestaciones clínicas de OAPS.

Anexo 3: Nomenclatura propuesta para SAF-SN / SAFO-SN



Anexo 4: Criterios extras de anticuerpos sugeridos para el diagnóstico de NC-APS / NC-OAPS, y su manifestación clínica asociada

Criterios extras de anticuerpos	Manifestaciones clínicas
<i>Anticuerpo anti protrombina/fosfatidilserina</i>	Trombosis
<i>Anticuerpo anti anexina V/resistencia anexina A5</i>	Trombosis y /o desenlaces perinatales adversos
<i>Anticuerpo anti vimentina / complejo LC</i>	Trombosis arterial
<i>Fosfatidiletanolamina</i>	Muerte intrauterina y/o trombosis
<i>Ácido fosfatídico</i>	Muerte intrauterina
<i>Fosfatidilserina</i>	Muerte intrauterina
<i>Fosfatidilinositol</i>	Muerte intrauterina
<i>Anticuerpos IgA aCL y aβ2Gp1</i>	Trombosis

Anexo 5: Hallazgos placentarios histopatológicos descritos en pacientes con OAPS y NC-OAPS

Tejido afectado	Hallazgos placentarios histopatológicos en OAPS	Hallazgos placentarios histopatológicos en NC-OAPS
<i>Decidua</i>	Necrosis Inflamación aguda Inflamación crónica Remodelación de arterias espirales Trombosis venosa	Remodelación de arterias espirales
<i>Placenta</i>	Infartos placentarios Fibrosis estromal Nudos sinciciales Depósitos de complemento C4d Trombosis	Infartos placentarios Depósitos de fibrina intervellosa Endovasculitis hemorrágica Nudos sinciciales Depósitos de complemento C3 Trombos intervellosos

Referencias

1. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Nov;98(5):1103–11.
3. Green DM, O'Donoghue K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child. J Obstet Gynaecol. 2019 Aug;39(6):816–21.
4. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage (Green-top Guideline No. 17) [Internet]. RCOG. [cited 2023 Jun 8].
5. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertil Steril. 2010 Mar 1;93(4):1234–43.
6. Sultana S, Nallari P, Ananthapur V. Recurrent Pregnancy Loss (RPL): An overview. J Womens Health Dev [Internet]. 2020;03(03).
7. Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. Semin Perinatol. 2019 Mar;43(2):105–15.
8. Zuo Y, Shi H, Li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. Chin Med J . 2020 Apr 20;133(8):929–40.
9. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called “seronegative APS”). Ann Rheum Dis. 2012 Feb;71(2):242–4.
10. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018 Sep 27;379(13):1290.

11. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019 Apr;18(4):406–14.
12. Jarne-Borràs M, Miró-Mur F, Anunciación-Llunell A, Alijotas-Reig J. Antiphospholipid antibodies in women with recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022 Apr 20;21(6):103101.
13. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome [Internet]. Vol. 52, *Rheumatology*. 2013. p. 1358–67.
14. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1127.
15. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? [Internet]. Vol. 11, *Autoimmunity Reviews*. 2012. p. 581–4.
16. Li J, Hou Y, Zhang L, Li F, Liu Q, Li Y, et al. Clinical phenotype, treatment strategy and pregnancy outcome of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2023 Jun;89(6):e13684.
17. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology.* 2020 Jun 1;59(6):1306–14.
18. Pires da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. “Non-criteria” antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12):102689.
19. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Nigel Harris E. Antiphospholipid Antibodies From Antiphospholipid Syndrome Patients Activate Endothelial Cells In Vitro and In Vivo [Internet]. Vol. 99, *Circulation*. 1999. p. 1997–2002.
20. Schreiber K, Radin M, Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Dec;29(6):397–403.
21. Mateo-Sáñez HA, Mateo-Sáñez E, Hernández-Arroyo L, Rivera-Ramírez P, Mateo-Madrigal M, Mateo-Madrigal V, et al. [Recurrent pregnancy loss: a literature review]. *Ginecol Obstet Mex.* 2016 Aug;84(8):523–34.
22. Abisror N, Nguyen Y, Marozio L, Esteve Valverde E, Udry S, Pleguezuelo DE, et al. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. *RMD Open.* 2020 Aug;6(2):0.
23. Musaelyan A, Lapin S, Nazarov V, Tkachenko O, Gilburd B, Mazing A, et al. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: A comprehensive review [Internet]. Vol. 17, *Autoimmunity Reviews*. 2018. p. 926–34.
24. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):64S – 94S.
25. 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.* 2021 Feb;34(3):473–8.

26. Jiang F, Hu X, Jiang K, Pi H, He Q, Chen X. The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;60(1):1–8.
27. Awolumate OJ, Kang A, Khokale R, Cancarevic I. Role of Low Molecular Weight Heparin in the Management of Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: A Review of Literature. *Cureus.* 2020 Oct 15;12(10):e10956.
28. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Mar;285(3):641–7.
29. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shlebak A, Regan L, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6):2125–31.
30. Arachchillage DRJ, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2015 Jan;113(1):13–9.
31. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of aspirin and indomethacin on prostacyclin and thromboxane production by placental tissue incubated with immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Nov;173(5):1391–6.
32. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstet Gynecol.* 2015 Oct;126(4):e52–5.
33. Website [Internet]. Available from:
34. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:48–58.
35. Robinson D, Basso M, Chan C, Duckitt K, Lett R. Guideline No. 431: Postpartum Hemorrhage and Hemorrhagic Shock. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022 Dec;44(12):1293–310.e1.
36. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Jul;140(7):698–713.
37. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017 May 17;9:331–45.
38. Gojnic MG, Dugalic SV, Stefanovic AO, Stefanovic KV, Petronijevic MA, Vrzic Petronijevic SM, et al. Combined hereditary thrombophilias are responsible for poor placental vascularization development and low molecular weight heparins (LMWH) prevent adverse pregnancy outcomes in these patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Nov;35(22):4346–53.
39. Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Salama A, Dörner T, Kiesewetter H. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Dec;15(6):636–44.
40. Wang G, Zhang R, Li C, Chen A. Evaluation of the effect of low molecular weight heparin in unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):7601–8.
41. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodriguez-Garcia JL, Shums Z, Ateka-Barrutia O, Sorice M, et al. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of “Non-criteria” Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol.* 2017 Nov;44(11):1597–602.

42. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome-What is the evidence? *J Thromb Haemost.* 2021 May;19(5):1174–85.
43. El Hasbani G, Taher AT, Sciascia S, Uthman I. Antiphospholipid syndrome: the need for new international classification criteria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Apr;17(4):385–94.
44. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014 Jan 16;123(3):404–13.
45. Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, Bortolati M, Bison E, Salvan E, et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *J Thromb Haemost.* 2008 Oct;6(10):1693–6.
46. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus.* 2013 Jan;22(1):18–25.
47. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003 Feb;68(1):70–84.
48. Van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N, et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update.* 2009 Mar 7;15(4):409–21.
49. Muñoz Muñoz C, Ahmed K, Thomas M, Cohen H, Alijotas-Reig J, Giles I. Comparing pregnancy outcomes in patients with criteria and non-criteria autoimmune disease: A systematic review. *Lupus.* 2022 Jan;31(1):5–18.
50. Ofer-Shiber S, Molad Y. Frequency of vascular and pregnancy morbidity in patients with low vs. moderate-to-high titers of antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Apr;26(3):261–6.
51. Cetin O, Karaman E, Cim N, Dirik D, Sahin HG, Kara E, et al. The impact of low molecular weight heparin on obstetric outcomes among unexplained recurrent miscarriages complicated with methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism. *Ginekol Pol.* 2017;88(5):260–5.
52. Shaaban OM, Abbas AM, Zahran KM, Fathalla MM, Anan MA, Salman SA. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Unexplained Recurrent Miscarriage With Negative Antiphospholipid Antibodies: A Randomized Controlled Trial. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Sep;23(6):567–72.
53. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med.* 2016 Jan 12;3(1):e000131.
54. Skeith L, Bates SM, Bates V, Rodger MA. The challenges and lessons learned in conducting clinical trials in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2020 Oct;194:54–6.
55. 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.* 2006 Aug;86(2):362–6.

56. Lu X, Liu Z, Zhang X, Kang X, Shen W, Zhao A. Prothrombotic state of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Nov;131(2):161–5.
57. Shi T, Gu ZD, Diao QZ. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d-dimer levels. *Medicine* . 2021 Jun 25;100(25):e26264.
58. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost*. 2005 Feb;3(2):227–9.
59. Xu GL, Hu XF, Han YM, Wei AW. Clinical Efficacy of Low Molecular Heparin on Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Clin Lab*. 2018 Jun 1;64(6):1037–40.