



REVISIÓN

Analysis of the role of low molecular weight heparin in preeclampsia and fetal growth restriction syndrome: A systematic review

Análisis del rol de la Heparina de bajo peso molecular en la preeclampsia y el síndrome de restricción del crecimiento fetal: Una revisión sistemática

Maida Cristina Bertozzi de Miranda ¹  , Marcelo Adrián Estrin ¹  

¹ Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Citar como: Bertozzi de Miranda MC, Estrin MA. Analysis of the role of low molecular weight heparin in preeclampsia and fetal growth restriction syndrome: A systematic review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024; 2:336. <https://doi.org/10.56294/piii2024336>

Recibido: 20-07-2024

Revisado: 22-09-2024

Aceptado: 25-10-2024

Publicado: 27-10-2024

Editor: Emanuel Maldonado 

ABSTRACT

Introduction: preeclampsia is defined as hypertension during pregnancy and this increase in blood pressure can lead to serious and unwanted decompensations for both the mother and the fetus. It has been shown that among the factors that lead to maternal death, PE ranks third, not being surpassed only by hemorrhages and thrombosis.

Objective: to determine the role of low molecular weight heparin in preeclampsia and fetal growth restriction syndrome.

Method: a systematic review of the literature was carried out addressing the analysis of the efficacy and safety of low molecular weight heparin in the treatment of preeclampsia. The articles were searched in the following databases such as Pubmed, Elsevier in the following languages: English, Spanish and Portuguese, from the last 20 years.

Results: 16 studies that met the inclusion criteria were included and 25,261 pregnant women were analyzed.

Conclusion: the analysis carried out shows that the efficacy of using LMWH in preeclampsia and fetal growth restriction syndrome can be an option in the treatment and prevention, however a great heterogeneity was detected in the results of the trials, which does not yet allow its use in medical practice.

Keywords: Low Molecular Weight Heparin; Preeclampsia; Fetal Growth Restriction; Aspirin; Low Dose.

RESUMEN

Introducción: la preeclampsia se define como la hipertensión durante el embarazo y ese aumento de la tensión arterial puede llevar a descompensaciones graves e indeseadas tanto a la madre como al feto. Ha sido demostrado que entre los factores que conducen a la muerte materna, la PE ocupa el tercer lugar, no siendo superada solamente por las hemorragias y trombosis.

Objetivo: determinar rol de la heparina de bajo peso molecular en la preeclampsia y síndrome de restricción crecimiento fetal.

Método: se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura abordando el análisis de la eficacia y seguridad de la heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de la preeclampsia. Los artículos fueron buscados en las siguientes bases de datos como Pubmed, Elsevier en los siguientes idiomas: inglés, español y portugués, de los últimos 20 años.

Resultados: se incluyeron 16 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizadas 25.261 mujeres embarazadas.

Conclusión: el análisis realizado evidencia que la eficacia del uso de la HBPM en preeclampsia y síndrome de restricción del crecimiento fetal pueden ser una opción en el tratamiento y prevención sin embargo se detectó una gran heterogeneidad en los resultados de los ensayos lo cual no permite aun su uso en la práctica médica.

Palabras clave: Heparina de Bajo Peso Molecular; Preeclampsia; Restricción de Crecimiento Fetal; Aspirina; Bajas Dosis.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las principales causas de morbilidad materna y neonatal a nivel mundial.^(1, 2) De acuerdo a estos datos vemos la importancia de que si no es diagnosticado y tratado efectivamente a tiempo puede llevar a complicaciones maternas tales como desprendimiento de placenta hasta edema pulmonar, sin olvidarnos que, si la madre queda nuevamente embarazada una vez que ya padeció de preeclampsia podría presentar efectos adversos en su nueva gestación. La salud materna es una preocupación global debido a su impacto significativo en las madres y neonatos.^(3, 4)

Las tasas de accidentes cerebrovasculares relacionados con el embarazo han aumentado, paralelamente al aumento de las enfermedades cardíacas, la obesidad y la hipertensión arterial entre las mujeres en edad reproductiva,⁽⁵⁾ siendo el Síndrome HELLP es una de las formas más graves de preeclampsia, empeorando el pronóstico materno.⁽⁶⁾ El feto puede padecer asimismo problemas en su salud y desarrollo, se pueden producir complicaciones como síndrome de restricción de crecimiento fetal, parto prematuro, síndrome de dificultad respiratoria e incluso la muerte fetal/intrauterina.⁽⁷⁾ Se han demostrado que entre los factores que conducen a muerte materna, la PE (Preeclampsia) ocupa un tercer lugar, no siendo superada solamente por hemorragias y trombosis. “La restricción de crecimiento fetal se define como un grupo de condiciones y situaciones en la que un feto no logra alcanzar su máximo potencial de crecimiento y desarrollo, aun es difícil definir y medir lo que sería un feto con FRG o un feto pequeño para edad gestacional (también conocido como, actualmente se utiliza el percentil al nacer para diferenciarlos).”⁽⁸⁾

El uso de las heparinas en modo general es muy conocida y frecuente en la farmacoterapia como un anticoagulante clínico de rutina, sabemos que fue descubierta alrededor de 1926, pero su uso generalizado no se inicio hasta principios de la década de 1970 después de varios artículos publicados comprobando su eficacia por el grupo Kakkar. Quedo demostrado que la heparina tiene un efecto preventivo sobre la tromboembolia venosa y también una importancia significativa en la mortalidad causada por embolia pulmonar en individuos que han sido sometidos a cirugía.

Las heparinas son sustancias inyectables y se clasifican entre heparina estándar o también llamada heparina no fraccionada (HFN) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La HNF es una combinación heterogénea de cadenas de polisacáridos con longitudes variables y un peso molecular también variable de 6.000 a 40.000 daltons, con un peso promedio de 15.000 daltons. Las HBPM se obtienen al descomponer

la HNF utilizando diversos métodos para obtener productos con pesos moleculares más reducidos y uniformes. Además, estas cadenas de polisacáridos en su composición también incluyen una mezcla y su peso molecular promedio es significativamente más bajo, oscilando entre 4.000 y 5.000 daltons.⁽⁹⁾

Las HBPM tienen más ventajas en comparación directa con la HFN entre estas ventajas incluye una mayor biodisponibilidad, una menor variabilidad en la respuesta anticoagulante y una menor frecuencia de reacciones adversas, las HBPM también tienen una vida media más larga en comparación con la heparina no fraccionada, lo que les permite administrarse una vez al día en lugar de varias veces al día. También se ha demostrado que las HBPMs son eficaces en la prevención y tratamiento de diversas condiciones tromboembólicas, como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. En general, las HBPM son ampliamente utilizadas y consideradas como una opción segura y eficaz en el manejo de trastornos de la coagulación. Y tiene mejor relación beneficio-riesgo.

Ambas heparinas (HNF y HBPM) son utilizadas habitualmente durante el embarazo para la trombopprofilaxis. Recientemente se prefiere la HBPM a la Heparina no fraccionada porque parece más segura y efectiva para estas indicaciones. Ambas heparinas no atraviesan la placenta, por lo tanto, presentan poco riesgo directo al feto.

Ciertos estudios clínicos analizaron la eficacia y la función de la HBPM y sugieren que esa puede prevenir la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal. Ese interés inicial en las heparinas sería para prevenir patologías placentarias centrándose en sus propiedades anticoagulantes y una mejor respuesta en la capacidad para prevenir la trombosis placentaria y el infarto posterior que conduce al aborto espontáneo.⁽¹⁰⁾

Algunos estudios *in vitro* sugieren que las heparinas tienen una variedad de otras propiedades biológicas tales como: acciones antiinflamatorias, inhibición de complemento, funciones antitumorales, además de ser proangiogénicas. Estas propiedades pueden influir positivamente en el desarrollo y la invasión del trofoblasto, que los convertiría en candidatos potenciales para prevención de las complicaciones del embarazo mediados por la placenta.⁽¹¹⁾

Sabemos que al inicio del embarazo la invasión trofoblástica de las arterias espiraladas maternas remodelan y alteran su capa de músculo liso, creando una circulación uteroplacentaria de baja resistencia y alto flujo capaz de realizar un intercambio eficiente de gases y nutrientes para un crecimiento fetal óptimo, si se produce una invasión trofoblástica inadecuada la remodelación de las arterias espirales será incompleta y habrá una persistencia de una circulación de alta resistencia y bajo flujo llevando lo que se plantea a eventos que reducen la perfusión placentaria, isquemia placentaria y desequilibrio en los factores angiogénicos, estos y más eventos se presentan como complicaciones mediadas por la placenta como : preeclampsia, restricción de crecimiento fetal , desprendimiento de placenta.⁽¹²⁾

Actualmente la única opción de tratamiento es el parto prematuro iatrogénico si hay riesgo de hipoxia, acidosis y muerte intrauterina, juntamente con la administración materna periparto de sulfato de magnesio para neuro protección y corticoides para la madurez pulmonar fetal.⁽¹³⁾

Existe la necesidad de identificar tempranamente en el curso del embarazo a aquellas mujeres con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y restricción de crecimiento fetal con el fin de ofrecer terapias preventivas. Una vez que se diagnostique, se requerirán otras estrategias para mejorar el crecimiento y el bienestar fetal, lo que puede permitir retrasar el parto iatrogénico y evitar complicaciones de estas entidades.⁽¹⁴⁾

Hay varias líneas de estudios clínicos en búsqueda de cuales fármacos podrían ser eficaces y seguros en la prevención y tratamiento de la preeclampsia y la restricción de crecimiento fetal y la gran mayoría de

estos estudios trata del rol de la Heparina de bajo peso molecular ya sea como monoterapia o bien en otros estudios clínicos con el uso combinado de aspirina a bajas dosis.

Por lo antes expuesto se traza como objetivo del presente estudio determinar rol de la heparina de bajo peso molecular en la preeclampsia y síndrome de restricción crecimiento fetal.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática con metodología cualitativa.

Estrategia de Búsqueda:

En la presente revisión sistemática se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos médicos que analizan el rol o función de la heparina de bajo peso molecular en la preeclampsia y en el síndrome de restricción de crecimiento fetal buscando comprender mejor si el uso de esta en el tratamiento y prevención de las citadas entidades es eficaz y segura. Se han utilizado las plataformas de base de datos para hacer las búsquedas de los artículos como: Pubmed, Elsevier, Scielo, Cochrane, fueron utilizadas palabras claves tales como: Heparin, preeclampsia/fetal growth restriction, que fueron analizados exhaustivamente siendo seleccionados artículos que cumplieron con los criterios de inclusión para la investigación actual. el protocolo de investigación. Se han utilizado un plan de análisis utilizando términos claves como Heparin, heparin AND preeclampsia AND fetal growth restriction, aspirin, low dose, para poder identificar los estudios más relevantes para esta revisión sistemática.

Criterios de inclusión: artículos que estudiaron pacientes embarazadas, artículos que se asociaron al uso de Heparina de Bajo Peso Molecular, pacientes embarazadas con embarazo de alto riesgo que padecen alguna de las condiciones patológicas tales como preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.

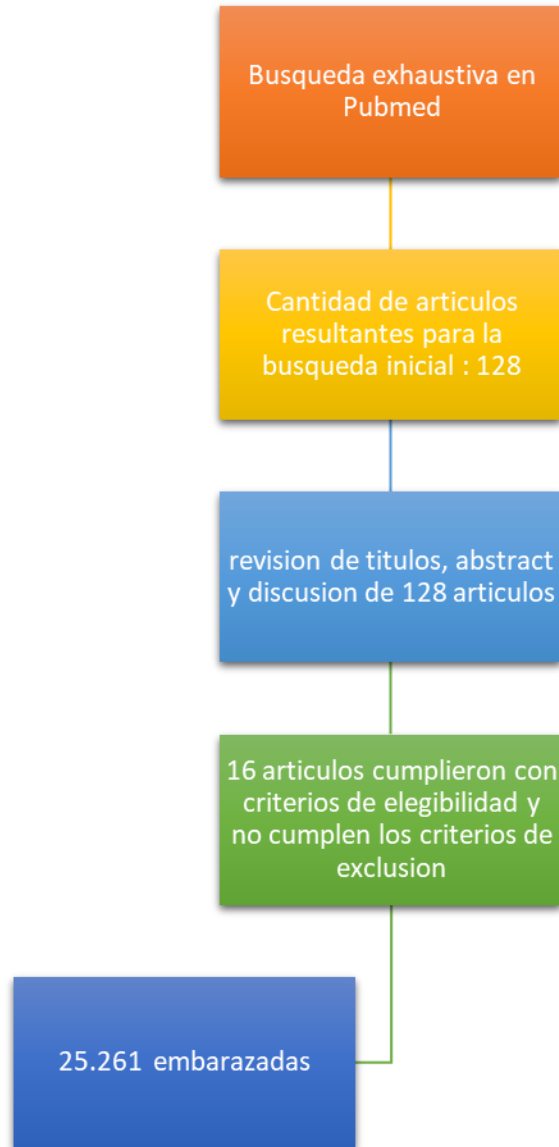
Criterios de exclusión: artículos que estudiaron el uso de HBPM en pacientes no gestantes, pacientes masculinos, pacientes embarazadas con embarazo de bajo riesgo o sin las patologías que se encontraron en los criterios de inclusión.

Datos recolectados:

La recolección de datos fue realizada por búsquedas exhaustivas en buscadores como Pubmed, Elsevier, Scielo. Fueron seleccionados artículos con el enfoque en el análisis del rol de la heparina de bajo peso molecular con uso en preeclampsia y síndrome de restricción del crecimiento fetal.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada permitió identificar artículos con la herramienta MESH de pubmed, donde buscando por ("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) AND "Pre-Eclampsia"[Mesh] se obtuvieron de dicha búsqueda 128 artículos donde fueron examinados exhaustivamente de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. De los 128 artículos fueron seleccionados por haber cumplido con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática 16 artículos que fueron citados y también se encuentran descriptos en la tabla de resultados.



Fuente: Elaboración propia

Número	Autor	Año	Título	Objetivos
1	Chunfeng Wu , Liling Li, Jiarong Zhang, Yang Song	2021	Eficacia y seguridad de la aspirina en dosis bajas combinada con heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de la preeclampsia	Administrar dosis de HBPM asociada con bajas dosis de aspirina en mujeres com historia de preeclampsia
2	Katie M Groom , Anna L David	2017	El papel de la aspirina, la heparina y otras intervenciones en la prevención y el tratamiento de la restricción del crecimiento fetal	Funciones de aspirina, heparinas y otros tratamientos en restricción de crecimiento fetal y acción en la remodelación arterial.
3	Nuria Casamitjana Cucurella	2001	Anticoagulantes inyectables: Heparinas	Breve explicacion sobre diferencias de heparinas.
4	Monica Cruz- Lemini , Juan Carlos Vazquez, Johana Ullmo, Elisa Llurba	2021	Heparina de bajo peso molecular para la prevención de la preeclampsia y otras complicaciones mediadas por la placenta	Buscar la efectividad de HBPM para prevención de preeclampsia y otras complicaciones relacionadas con la placenta en mujeres de alto riesgo.
5	Li Zheng, Binbin Xia, Yuan Yuan, Yan Wang	2022	Heparina de bajo peso molecular además de aspirina en dosis bajas para prevenir la preeclampsia y sus complicaciones	Evaluar efecto de HBPM combinada con bajas dosis de aspirina en embarazadas >16 semanas de gestacion
6	S. Roberge, S. Demers, K. H. Nicolaides, M. Bureau, S. Côté, E. Bujold	2016	Prevención de la preeclampsia con heparina de bajo peso molecular además de aspirina	Estimar el impacto de agregar bajas dosis de HBPM c/ bajas dosis de aspirina en gestantes menores a 16 semanas.
7	Paul Guerby, Alexandre Fillion, Sarah O' Connor, Emmanuel Bujold	2020	Heparina para prevenir resultados obstétricos adversos en mujeres embarazadas con síndrome antifosfolípido.	evaluar la eficacia y seguridad de la heparina para prevenir resultados obstétricos adversos en mujeres embarazadas con síndrome antifosfolípido.
8	Jose Geraldo Lopes Ramos, Nelson Sass, Sergio Hofmeister Martins Costa	2017	Preeclampsia	revisión de casos de hipertensión en embarazadas con visión clínica y practica medica
9	Marc A Rodger, Nicole J. Langlois, Johanna Ip de Vires, Evelyne Rey	2014	Heparina de bajo peso molecular para la prevención de complicaciones del embarazo mediadas por la placenta	efectos del tratamiento en pacientes con complicaciones individuales
10	Eva N. Hamulyak, Luuk Jj Scheres, Maurita C. Marijnen, Mariette Goddjin	2020	Aspirina, heparina o ambas para mejorar los resultados del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos persistentes y pérdida recurrente del embarazo	Evaluar los efectos de la aspirina o la heparina, o ambas, para mejorar los resultados del embarazo

11	Fatemeh Alsadat Rahnemaei, Mahta Abbasi Fashami, Fatemeh Abdi, Mahmoud Abbasi	2020	Factores efectivos en la prevención de la Preeclampsia: una revisión sistemática	Estudio de factores eficaces en la prevención de la preeclampsia
12	Kelsey McLaughlin, Ralph R. Scholten	2017	Heparina de bajo peso molecular para la prevención de preeclampsia grave, ¿Dónde sigue?	Analiza como optimizar la selección y mujeres e alto riesgo para participar en ensayos futuros.
13	Jovian M. Wat, Dora Baczyk, John C. kingdom	2020	Las regiones de unión a antitrombina de la heparina median el crecimiento fetal y reducen el daño placentario en el modelo RUPP de preeclampsia	hipótesis de que la heparina puede mediar en la prevención de preeclampsia a través de vías de no anticoagulantes.
14	Jinzhu Huang, Xiaohong Chen, Haiyan Xing, Lin Chen, Zhaolu Xie, Shuangshuang He, Xiaofang Wang	2019	Aspirina y heparina para la prevención de preeclampsia: revisión sistemática	Comparar aspirina, las heparinas, y su combinación para prevenir la preeclampsia en metaanálisis
15	Sofia Grimes, Kira Bombay, Andrea Lanes, Mark Walker, Daniel J. Corsi	2019	Posibles Terapias biológicas para la prevención de preeclampsia grave.	Investigar literatura actual sobre uso de activ. Anticoagulante de la antitrombina
16	Rebecca Karp Leaf, Jean M. Connors	2017	El papel de los anticoagulantes a la prevención de las complicaciones del embarazo	Analiza literatura sobre la anticoagulación y complicaciones del embarazo

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo caracterizado por altos niveles de presión arterial y presencia de proteinuria, es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad materna y fetal en todo el mundo, con más de 100.000 muertes en cada año.⁽¹⁵⁾ La importancia de buscar un mejor tratamiento y prevención es de cierta urgencia debido a su alto grado de incidencia. Una de las nuevas alternativas frente a este trastorno es usar el tratamiento de heparina de bajo peso molecular en mujeres embarazadas con alto riesgo de padecer preeclampsia.⁽¹⁶⁾

En esta revisión sistemática se analizó el rol de la heparina de bajo peso molecular en la preeclampsia buscando evidencias para la implementación de la HBPM para un tratamiento efectivo, fueron realizados innúmeros ensayos clínicos con mujeres embarazadas siendo embarazos de bajo riesgo y también de alto riesgo, analizando que acontecía si se administraban dosis únicas de heparina de bajo peso molecular a estas.^(17, 18)

Fueron encontrados datos que afirman que el uso de heparina mejora la perfusión placentaria, así mejoraría la función placentaria al aumentar el flujo sanguíneo hacia el sitio de implantación y reduciría la presencia de lesiones trombóticas, pero quedó demostrado que las HBPM pueden promover la diferenciación e invasión de trofoblastos en ensayos *in vitro*, de esa forma la enfermedad materna a través de mecanismos del trofoblasto, por lo tanto se especuló que las HBPM podrían mejorar el desarrollo placentario e inhibir las vías reactivas involucradas en preeclampsia y síndrome de restricción de crecimiento fetal.⁽¹⁹⁾

La HBPM podría desempeñar un papel en la prevención de la recurrencia de la preeclampsia placentaria o, más ampliamente, en las enfermedades hipertensivas del embarazo asociadas con la restricción de crecimiento fetal en cualquier edad gestacional función se deriva de la actividad inmunomoduladora biológica central de la HBPM.⁽²⁰⁾

Actualmente existe evidencia de acuerdo con los principios de la medicina basada en evidencia, de que la heparina de bajo peso molecular ayuda a reducir la recurrencia y la gravedad de la preeclampsia, pero no se observó de manera consistente en los artículos estudiados en esa revisión sistemática, posiblemente debido a la heterogeneidad de las poblaciones examinadas, y al tipo de uso de la HBPM. Quedo estipulado que el rol de la heparina de bajo peso molecular en preeclampsia y el síndrome de restricción del crecimiento fetal se debe limitar al escenario de investigación, para su implementación se deberían llevar a cabo ensayos y futuras investigaciones así como disminuir la heterogeneidad de las participantes clasificando por fenotipo con precisión a las embarazadas consideradas en mayor riesgo para identificar mejor a quienes pueden beneficiarse con este tratamiento.⁽²¹⁾

CONCLUSIÓN

El análisis realizado evidencia que la eficacia del uso de la HBPM en preeclampsia y síndrome de restricción del crecimiento fetal pueden ser una opción en el tratamiento y prevención sin embargo se detectó una gran heterogeneidad en los resultados de los ensayos lo cual no permite aun su uso en la práctica médica.

REFERENCIAS

1. Álvarez Peralta TA, Tapia Cardenas J, Salazar Torres ZK. Prevalence and associated factors with hypertensive disorders of pregnancy in obstetric risk ages. Vicente Corral Moscoso Hospital, Cuenca 2019. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Sep. 26];3:357. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/425>
2. Guadalupe-Carrasco AL, Ramos-Ramírez MC. Importancia de la determinación de los niveles séricos de ácido úrico, colesterol y triglicéridos en mujeres embarazadas. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 27 de enero de 2024 [citado 26 de septiembre de 2024];4:747. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/865>
3. Moreira Macías J, Bailón Mieles J, Bailón Mieles J. Maternal Pathologies Associated with Admission to the Intensive Care Unit. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 2024 Sep. 6 [cited 2024 Sep. 26];4:604. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/604>
4. Tenemaza Ortega KV, Cárdenas Heredia FR, Sánchez Peralta SM, Ordoñez Vázquez MJ. La hiperuricemia como predictor y herramienta de detección de preeclampsia. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 31 de diciembre de 2022 [consultado el 26 de septiembre de 2024];2:220. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/63>
5. Kypshakbayeva Z, Kurmanova A, Kurmanova G, Salimbayeva D, Turekhanova A, Khalmyrsayeva M. Factores relacionados con el embarazo y predicción del accidente cerebrovascular periparto. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 7 de agosto de 2024 [citado el 26 de septiembre de 2024];4:1353. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/510>
6. Brazolin Beltrão H, Gonçalves Reis Brito C, Costa Sousa D, Ferreira da Silva ME, Facina Brandão P, Alves dos Santos W. Principales diagnósticos e intervenciones de enfermería para el Síndrome de Hellp. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 24 de noviembre de 2022 [consultado el 26 de septiembre de 2024];2:106. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/38>
7. Wu C. Efficacy and safety of low-dose aspirin combined with low-molecular-weight heparin in treatment of preeclampsia: a meta-analysis and systematic review. [Internet]. 2021 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9710258/>
8. Groom K. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. [Internet]. 2018 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229321/>
9. Cucurella NC. Anticoagulantes inyectables. *Farmacia profesional*. [Internet]. 2001 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24502023000100112&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Monica Cruz - L. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2021 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301348/>
11. Roberge S, Demers S, Nicolaidis KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2016 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481090/>
12. Guerby P, Fillion A, O'Connor S, Bujold E. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2021 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171281/>
13. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. Pré-eclâmpsia. [Internet]. 2017 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793357/>

14. Rodger MA, Langlois NJ, de Vries JI, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). [Internet]. 2014 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969227/>
15. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. [Internet]. 2020 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358837/>
16. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. [Internet]. 2020 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127134/>
17. McLaughlin K, Scholten RR, Parker JD, Ferrazzi E, Kingdom JCP. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next?. [Internet]. 2018 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5867115/>
18. Wat JM, Baczyk D, Kingdom JC. The antithrombin binding regions of heparin mediate fetal growth and reduced placental damage in the RUPP model of preeclampsia†. [Internet]. 2020 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950133/>
19. Huang J, Chen X, Xing H, et al. Aspirin and heparin for the prevention of pre-eclampsia: protocol for a systematic review and network meta-analysis. [Internet]. 2019 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6443197/>
20. Grimes S, Bombay K, Lanes A, Walker M, Corsi DJ. Potential biological therapies for severe preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2019 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31072315/>
21. Leaf RK, Connors JM. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. [Internet]. 2017 [citado 2024 Sep 25]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566668/>

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Curación de datos: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Análisis formal: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Investigación: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Metodología: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Administración del proyecto: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Recursos: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Software: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Supervisión: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Validación: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Visualización: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción - borrador original: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción - revisión y edición: Maida Cristina Bertozzi de Miranda, Marcelo Adrián Estrin.