

# PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

Comité de Medicina Reproductiva FLASOG

**Autores :** Yeisman Pineda L (\*), Ivonne Díaz Yamal, Alfredo Celis, Roberto Epifanio, Jorge Campos, Ricardo Pommer

**(\*) invitado como coautor Fellow en salud reproductiva Humana Fundación Universitaria Sanitas**

## CONTENIDO:

1. DEFINICIONES	1
2. EPIDEMIOLOGIA	2
3. FACTORES DE RIESGO DE ABORTO RECURRENTE	2
4. ETIOLOGIA	3
5. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	6
6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS ACTUALMENTE A PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	12
7. MODIFICACIONES DEL COMPORTAMIENTO DE LA SALUD y REDUCCION DEL RIESGO DE PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	12
8. RECOMENDACIONES EN EL DIAGNOSTICO DE PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	13
9. ESTABLECER EL PRONOSTICO EN PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	15
10. RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	15
11. FLUJOGRAMA	19
12. REFERENCIAS	20

## 1. DEFINICIONES.

### 1.1. Perdida gestacional temprana:

La pérdida gestacional, también conocida como aborto esporádico o espontáneo, se define como la pérdida de un embarazo clínico antes de las 20 semanas de gestación (18 semanas después de la fecundación) o si se desconoce la edad gestacional; la pérdida de un embrión / feto menor o igual a 500 g.<sup>1</sup> Por lo tanto, no se incluyen los embarazos ectópicos, molares y bioquímicos. Es un evento relativamente frecuente, que ocurre entre el 15-25% de los embarazos y aumenta en prevalencia con la edad materna.<sup>2</sup> El aborto puede clasificarse además como pérdida embrionaria cuando se produce antes de las 10 semanas de gestación, y la pérdida fetal (o aborto fetal) cuando se produce después de 10 semanas de gestación; debido a que los factores asociados a cada uno suelen ser diferente.<sup>3,4</sup>

### 1.2. Perdida gestacional recurrente:

La pérdida gestacional recurrente (PGR) es un término cuya definición es controversial y difiere internacionalmente entre las distintas Sociedades. Clásicamente, la Organización Mundial de la Salud lo ha determinado como la presencia de 3 o más abortos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación, cada una con un feto menor de 500 g de peso.<sup>5,6</sup> Por su parte, el Royal College de Obstetras y Ginecólogos, y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE) se refieren a esta entidad como la

existencia de 3 o más abortos consecutivos antes de las 24 semanas de gestación.<sup>6,7</sup> La Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva en el último dictamen del Comité de Prácticas de la ASRM, lo describen como la presencia de dos o más pérdidas del embarazo consecutivas, documentadas por ecografía o examen histopatológico, (ASRM Practice Committee, 2012).<sup>2,8</sup> Sin embargo, la definición que se utiliza actualmente y para efecto de esta guía es la del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

**Comentario [jc1]:** No se especifica la definición de ACOG, que es la que se utilizara

A su vez la PGR se puede clasificar en primaria si las pérdidas se dan en una mujer sin ningún recién nacido viable anterior, secundaria se refiere a múltiples pérdidas en una mujer que ya ha tenido un embarazo más allá de las 20 semanas de gestación. Y terciaria se refiere a múltiples pérdidas de embarazo entre embarazos normales.<sup>3,4,9</sup>

## 2. EPIDEMIOLOGIA.

La reproducción humana es extremadamente ineficiente comparada con otras especies, se estima que el 30% de las concepciones humanas se pierden antes de la implantación y un 30% después de la implantación, pero antes del período menstrual, es decir, en la tercera o cuarta semana de gestación; a menudo se denominan pérdidas preclínicas.<sup>10, 11</sup> Estas pérdidas usualmente no son reconocidas como embarazos, se pensó que la FIV (fertilización in vitro) resolvería este problema, pero no: De 100 oocitos fertilizados in vitro, solo se implantan 75, los embarazos clínicos llegan a 48, al estado fetal 45 y tan solo 40 terminan en embarazo.<sup>12</sup>

**Comentario [jc2]:** No pude tener acceso a la fuente, pero en general se considera la posibilidad de implantación de un embrión día 3 aprox 20-25% por lo que el dato debe estar mal interpretado o erróneo. (Aun pensando en que solo hablamos de ovocitos fertilizados no alcanzarían este potencial de implantación y aun faltarían aquellos que no presentan progresión)

Con respecto a la pérdida gestacional recurrente, y tomando la definición clásica y de la corriente europea (tres pérdidas), esta posee una incidencia aproximada de un 1-3% en las parejas en edad reproductiva que desean concebir,<sup>2,13</sup> esta cifra se incrementa si utilizamos la definición otorgada por la escuela americana (dos pérdidas), llegando a afectar hasta a un 5% de mujeres que intentan un embarazo exitoso.<sup>10,13</sup>

## 3. FACTORES DE RIESGO DE ABORTO RECURRENTE.

La edad materna y el número de abortos previos son factores de riesgo independientes.

### 3.1 Edad:

Para el la edad materna avanzada existe una relación suficientemente documentada que la asocia a una disminución tanto del número, como de la calidad de los oocitos restantes.<sup>7</sup> Un gran estudio prospectivo de vinculación de registros informó el riesgo relacionado con la edad de aborto esporádico o espontáneo en embarazos confirmados, pasa a ser: a los 12-19 años (13%); 20-24 años (11%); 25-29 años (12%); 30-34 años (15); 35-39 años (25%); 40-44 años (51%); Y  $\geq 45$  años (93%). La edad paterna avanzada también ha sido identificada como un factor de riesgo de aborto espontáneo, el riesgo de aborto espontáneo es mayor entre las parejas donde la mujer es  $\geq 35$  Años de edad y el hombre  $\geq 40$  años de edad.<sup>14,15</sup>

### 3.2. Numero de pérdidas:

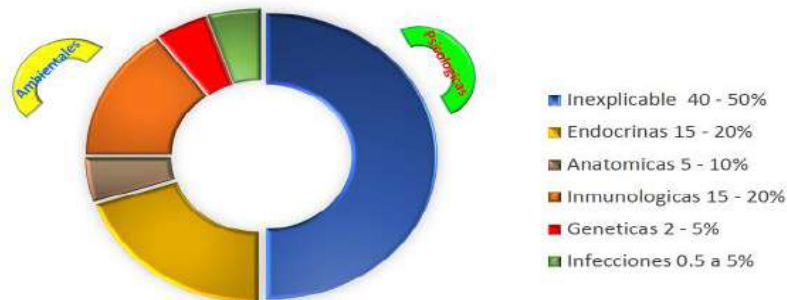
Como se mencionó antes, la historia reproductiva previa es un predictor independiente del futuro resultado del embarazo, el riesgo de un nuevo aborto es proporcional al número de abortos previos; después de una pérdida 20-25%, después de dos pérdidas 26-31%, después de tres pérdidas (32-47%) y después de cuatro pérdidas 54%, además el pronóstico empeora con el aumento de la edad materna,<sup>14</sup> un hecho relevante es que el presentar embarazos con nacidos vivos, no impide que una mujer desarrolle un aborto recurrente posteriormente.<sup>16</sup>

### 3.3. Factores ambientales:

La evidencia sobre el efecto de los factores de riesgo ambientales se basa principalmente en casos de abortos espontáneos (esporádicos), en lugar de aborto recurrente, en este último los resultados son contradictorios y sesgados por el poco control de los factores de confusión y la inexactitud de los datos sobre la exposición y la medición de la dosis toxina. El tabaquismo materno y el consumo de caféina se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo de una manera dependiente de la dosis, sin embargo,

La evidencia actual es insuficiente para confirmar esta asociación.<sup>17, 18</sup> El consumo excesivo de alcohol es tóxico para el embrión y el feto, incluso el consumo moderado,<sup>19</sup> recientes estudios retrospectivos han informado que la obesidad aumenta el riesgo de abortos esporádicos y recurrentes.<sup>20</sup>

#### 4. ETIOLOGIA:



Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, DRAFT FOR REVIEW, guideline no. 18: The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage - July 2017. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatment-couples-recurrent-miscarriage-green-top-...> Accessed July 08, 2017.

#### 4.1. FACTORES GENÉTICOS (2 – 5%):

##### A.- Anomalías genéticas embrionarias:

La aneuploidía embrionaria es la causa más común de pérdida esporádica (espontánea) precoz del embarazo (10 semanas), de hecho, hasta un 90% de los embriones cromosómicamente anormales son abortados espontáneamente; esto supone en general que las pérdidas de embarazo espontáneo ocurridas durante el desarrollo embrionario representan un fenómeno fisiológico, en el cual se impide el proceso a la viabilidad de malformaciones estructurales graves, o aberraciones cromosómicas incompatibles con la vida, lo que a menudo se considera un mecanismo de selección natural, pero también pueden conducir a la presencia de mortinatos, o incluso a los nacimientos vivos con defectos congénitos importantes. Los errores cromosómicos numéricos más frecuentes son la trisomía, poliploidía y monosomía X, el riesgo de aneuploidía aumenta significativamente con la edad materna,<sup>2,21</sup> esto es debido a que la mayoría de las aneuploidias ocurren por errores en la primera división meiótica del oocito antes de la ovulación, y tan solo un 7% por alteraciones en la meiosis del espermatozoide.

##### B.- Anomalías genéticas en los padres:

Las anomalías entre parejas (progenitoras) más frecuentes son las translocaciones balanceadas, las cuales se encuentran entre el 2% al 4% de los casos de las PGR, comparado con el 0,7% de la población general:<sup>22</sup> pueden ser recíprocas (60%), involucrando el intercambio de material genético de un cromosoma a otro, o Robertsoniana (40%), donde los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos comparten incorrectamente un centrosoma. Los padres portadores de estas translocaciones e inversiones tiene fenotipos normales, mas no así sus gametos y embriones quienes podrían tener fenotipos anormales debido a su segregación meiótica que puede resultar en abortos.

##### C.- La fragmentación del ADN espermático:

Los parámetros estándar del semen no parecen estar asociados con el riesgo de pérdida del embarazo, sin embargo, los estudios in vitro e in vivo han demostrado ahora, que una FAE elevada afecta negativamente a la fertilidad,<sup>23</sup> y se ha propuesto como causa del aborto.

**Comentario [jc4]:** Podría valer la pena especificar en este punto, que el resultado es la poca utilidad del cariotipo de la pareja con PGR salvo en casos específicos.

## 4.2. FACTORES ENDOCRINOS (15 – 20%).

### 4.2.1. Diabetes mellitus

Varios estudios han relacionado la elevación de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) (> 8%) a principios del embarazo con un aumento de pérdida temprana del embarazo y malformaciones congénitas,<sup>24</sup> sin embargo, la diabetes mellitus bien controlada no es un riesgo factor de riesgo para aborto recurrente.

### 4.2.2. Anticuerpos y enfermedades de la tiroides

Hay muchos informes contradictorios, y aún faltan evidencias con respecto al papel de la enfermedad tiroidea en la PGR. Alguna reseña de artículos concluyen que el aumento de los anticuerpos tiroideos séricos (tiroides Peroxidasa o tiroglobulina) parecen estar relacionados con abortos espontáneos,<sup>25</sup> pero el mecanismo aún no está claro.

### 4.2.3. Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Estudios recientes han demostrado que los resultados reproductivos no difieren entre las pacientes con diagnóstico de SOP y **controlé**; los dos grupos presentaron nacimientos vivos y abortos espontáneos con similares tasas,<sup>26</sup> el riesgo aumentado de aborto espontáneo en mujeres con SOP se ha atribuido recientemente a la resistencia de la insulina con la consecuente hiperinsulinemia, hiperandrogenemia, hiperhomocisteinemia, niveles elevados del factor inhibidor del activador del plasminógeno, receptividad endometrial insuficiente y niveles elevados de hormona luteinizante.

#### Comentario [jc5]: CONTROLES

PONEMOS QUE LAS TASAS SON SIMIARES (POR LO TANTO NO HABRIA EFECTO), PERO DESPUES SE EXPLICA EL MECANISMO PARA AUMENTO DE RIESGO, SERIA DESEABLE MENCIONAR QUE ES ALGO TEORICO

### 4.2.4. Hiperprolactinemia

La prolactina es esencial para la reproducción femenina y es comúnmente medida en estas pacientes ya que sus niveles elevados se han asociado con infertilidad y aborto producidos por disfunción ovulatoria, a través de una foliculogénesis anormal y defectos en la maduración de los ovocitos, además, los altos niveles de prolactina en el crecimiento folicular temprano pueden inhibir la secreción de progesterona resultando en defectos de la fase lútea.<sup>27</sup>

### 4.2.5. Deficiencia de la fase lútea (DFL):

La deficiencia de la fase lútea, o insuficiencia, descrita por primera vez en 1949,<sup>28</sup> se ha propuesto como causa de aborto espontáneo temprano y PGR, pero su definición y el verdadero impacto en las tasas de embarazo siguen siendo muy controvertidos. Se han propuesto muchos mecanismos, como el crecimiento folicular inadecuado, la disovulación, la mala función del cuerpo lúteo y la receptividad anormal del endometrio.<sup>27</sup> También se cree que las condiciones médicas que alteran el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la secreción de gonadotropina causan DFL, como hipotiroidismo e hiperprolactinemia.<sup>29</sup>

## 4.3. INMUNOLOGICOS (15 – 20%).

### 4.3.1. TROMBOFÍLICOS

#### A. Hereditarias:

Las trombofilias hereditarias están asociadas con pérdidas fetales en el segundo trimestre, con evidencia menos convincente para el primer trimestre, las trombofilias generan condiciones que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, secundario a una alteración genética de una proteína funcional en la cascada de la coagulación. Las mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina corresponden al 50 a 60% de los casos de trombofilias hereditarias. El otro grupo corresponde a la deficiencia de proteína C y de proteína S, la deficiencia de antitrombina III (ATIII) y la mutación de metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR).<sup>30</sup> El mecanismo propuesto en la relación con pérdidas gestacionales, ha sido trombosis de la vasculatura útero-placentaria representada en las arterias espiraladas y el espacio intervelloso debido a una

respuesta hemostática aumentada que afecta la perfusión placentaria, lleva a alteraciones en el crecimiento fetal y placentario y a aborto recurrente.

**B. Adquiridas:  
Síndrome antifosfolípido**

El síndrome antifosfolípido es la causa tratable más importante del aborto recurrente, el síndrome se refiere a la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lupico, Anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-B2 glicoproteína-I), para establecer el diagnóstico se requiere cumplir un criterio clínico y un criterio de laboratorio (Ver tabla 1 y 2), esta es la única enfermedad autoinmunitaria en la que la pérdida gestacional forma parte de los criterios diagnósticos.<sup>31</sup> Los anticuerpos antifosfolípidos tienen una variedad de efectos sobre el trofoblasto incluyendo inhibición de la diferenciación del citotrofoblasto veloso y de la invasión decidual por el citotrofoblasto extraveloso, inducción de apoptosis del sincitiotrofoblasto e iniciación de vías de inflamación maternas en la superficie del sincitiotrofoblasto.

**Tabla 1**  
Consenso internacional (Sapporo revisado) para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a morbilidad obstétrica

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal o más allá de las 10 sdc	AL presente en plasta 2 o más ocasiones con 12 semanas de diferencia
Uno o más partos pretérmino en un neonato morfológicamente normal antes de las 34 sdc debido a eclampsia o PE severa u otras manifestaciones de insuficiencia placentaria	AAC IgG y/o IgM en plasma sérico en titulación media o alta (> 40 GPL o > p99) en 2 o más ocasiones con 12 semanas de diferencia
Tres o más abortos inexplicables espontáneos antes de las 10 sdc, con causa materna anatómica u hormonal excluida y causas cromosómicas maternas y fetales también excluidas	aB <sub>2</sub> GP-I IgG y/o IgM en plasma sérico (> p99) en 2 ocasiones con 12 semanas de diferencia

El SAF-O se diagnostica con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

**Tabla 2**  
Criterios no convencionales o clásicos para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a morbilidad obstétrica

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
Dos o más abortos inexplicables consecutivos	Positividad baja a AAC o aB <sub>2</sub> GP-I entre la p95 y 99
Tres o más abortos inexplicables no consecutivos	Presencia intermitente de AAF en mujeres con manifestaciones clásicas clínicas obstétricas de SAF
PE tardía	
Desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino tardío	
Dos o más FIVTE fallidos inexplicables	

El diagnóstico con criterios no convencionales o clásicos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se considera si la paciente tiene una combinación de de manifestaciones clínicas no convencionales con criterios de laboratorio acordes a los consensos internacionales, o bien criterios clínicos internacionales con criterios de laboratorio no convencionales.

**Comentario [jc6]:** CREO SERIA MEJOR QUE PONGAMOS TABLAS PROPIAS (AUNQUE LOS CRITERIOS SEAN OBVIAMENTE LOS ESTABLECIDOS) SI NO TENDRIAMOS QUE SOLICITAR AUTORIZACION DE REPRODUCCION

**4.3.2. ALTERACIONES ALOINMUNES:**

Las alteraciones aloinmunes se han propuesto como una posible etiología de perdida gestacional recurrente (PGR), de hecho la tolerancia inmune materna del feto es esencial para la implantación normal y el embarazo, y se caracteriza por una inducción de las células T reguladoras y un perfil anti-inflamatorio Th-2; Por lo tanto, una interrupción de la actividad normal de la célula auxiliar T CD4 (Th) y la actividad de NK uterinas, y un desequilibrio en el endometrio de esta respuesta a favor de la Th-1, podrían conducir a fracaso de implantación y pérdida del embarazo, por lo cual, se han propuesto tratamientos inmunomoduladores para mujeres con PGR.<sup>32</sup>

**4.4. FACTORES ANATOMICOS: (5 – 10%).**

**4.4.1. Defectos anatómicos uterinos:**

Las anomalías uterinas se encuentran en hasta en un 19% de las mujeres con PRR,<sup>33</sup> y se pueden clasificar como adquiridas o congénitas.

**A.- Adquiridas:**

Las anomalías adquiridas incluyen adherencias intrauterinas, miomas y pólipos endometriales: Las adhesiones intrauterinas, o sinequias, ocurren en sitios donde la capa basal endometrial ha sido destruida; con mayor frecuencia después de un legrado, una cirugía, infección uterina o un parto complicado.<sup>34</sup> La

frecuencia y severidad de las adherencias aumentan con el número de legrados, los miomas se clasifican de acuerdo con su posición en el útero (submucosa, intramural o subserosal),<sup>35</sup> y causan PRE a través de mecanismos mecánicos y moleculares.<sup>36</sup>

#### B.- Congénitos:

Las anomalías congénitas son la consecuencia de un desarrollo anormal de los conductos müllerianos, e incluyen los úteros septados, bicorneos, unicornios, didélicos y arqueados, se informa que se encuentran hasta en el 10% de las mujeres con PRE.<sup>37</sup> Las anomalías congénitas se encuentran en el 8,4% -12,6% de las mujeres con PRE, siete a ocho veces superior a la población general.<sup>12,16</sup>

#### 4.4.2. INCOMPETENCIA CERVICAL:

La debilidad cervical es una causa reconocida de pérdida de embarazos en el segundo trimestre, pero la verdadera incidencia es desconocida, ya que el diagnóstico es esencialmente clínico. Los estudios existentes en el tema son retrospectivos y están sesgados por la selección de los pacientes, por lo tanto el papel de las anomalías uterinas en el aborto espontáneo son discutibles.<sup>10,12</sup>

#### 4.5. FACTORES INFECCIOSOS (0.5 – 5%).

##### ENDOMETRITIS CRÓNICA:

La endometritis crónica (EC) se define como inflamación crónica del revestimiento endometrial, y algunos estudios han demostrado un aumento de la prevalencia en mujeres con PRE (10% -27%), se cree que la receptividad endometrial se ve afectada por la infiltración estromal de las células plasmáticas, así como las expresiones alteradas de los genes involucrados en la implantación; lo que conduce a la PGR, pero también la infertilidad y el fracaso de implantación recurrente después de la fecundación in vitro (FIV).<sup>38</sup>

#### 4.6. CAUSAS PSICOLÓGICAS:

Son varios los estudios que muestran el impacto del factor psicológico en la PRE, y se han reportado como posibles causas, pero estas asociaciones son muy difíciles de probar con la presencia de diversas variables y factores de confusión.<sup>39</sup>

#### 4.7. INEXPLICABLE (40 – 50%).

En aproximadamente el 50% de los casos no se logra definir la causa exacta de la pérdida recurrente del embarazo, sin embargo, estas mujeres tienen un excelente pronóstico aún sin ninguna intervención farmacológica, logrando tasas de embarazos exitosos a futuro entre un 35 y un 85%. Es necesario recordar que el pronóstico empeora conforme incrementa la edad materna y el número de abortos previos.<sup>10, 12</sup> Se han propuesto 2 modelos para explicar estos pronósticos favorables:

- A) **Tipo I:** Se refiere al aborto recurrente, que ocurre meramente por azar, sin patología subyacente. Poseen un buen pronóstico al compararlas con mujeres de su misma edad sin ninguna intervención farmacológica.
- B) **Tipo II:** Describe el aborto recurrente que ocurre debido a una patología que no es fácilmente identificable por las investigaciones de rutina, o que es atribuida a factores ambientales o de estilo de vida y presentan peor pronóstico cuando han tenido 4 abortos o más, con un cariotipo normal en sus productos al compararlas con mujeres de la misma edad.

## ENFOQUE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO DE LA PGR.

### 5. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

#### 5.1. FACTORES GENETICOS:

##### A.- Anomalías genéticas embrionarias:

**Comentario [jc7]:** CONSIDERO DADO EL TITULO DE LA GUIA Y LO ESTABLECIDO PREVIAMENTE EN EL TEXTO SE CAMBIE LA ABREVIACION DE PRE (PERDIDA RECURRENTE DEL EMBARAZO) A PGR (PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE)

**Comentario [jc8]:** UNICORNES

**Comentario [jc9]:** EN MEXICO, LA TERMINOLOGIA ACEPTADA ACTUALMENTE ES INSUFICIENCIA, NO SE LA NORMALIDAD EN OTROS SITIOS, CREO VALDRIA LA PENA REVISARLO

Debido a que la mayoría de los casos son errores cromosómicos de novo, el riesgo de una aneuploidía embrionaria que ocurre en un embarazo subsiguiente es bajo, y cuanto mayor es el número de abortos espontáneos menor es la probabilidad que estén relacionados con anomalías cromosómicas.<sup>40</sup> La incidencia de anomalías por errores numéricos cromosómicos a nivel embrionario es por lo tanto, menor en mujeres con PGR que en aquellas con abortos espontáneos,<sup>41</sup> siendo así, que el resultado de cariotipo anormal en un aborto espontáneo, resulta en un mejor pronóstico para el próximo embarazo.<sup>42</sup> Lo anterior se convierte en el factor que cuestiona el uso de pruebas de preimplantación como lo veremos adelante.

#### **B.- Anomalías genéticas en los padres:**

Los padres portadores de estas translocaciones e inversiones, como se mencionó antes, tienen el riesgo que sus gametos y embriones tengan fenotipos anormales y generen la presencia de abortos. Sin embargo, estudios recientes muestran que la mayoría (83%) serán bebés normales, y solo el 0.7% serán anormales.<sup>22</sup> El diagnóstico de todas las translocaciones equilibradas se pueden detectar ordenando un cariotipo periférico en los padres con antecedente de PGR, no obstante no es recomendable realizarlo de rutina debido a que la relación costo-beneficio no es buena al saber que solo el 0.7% de las PGR son por esta causa.<sup>12, 43</sup> (EVIDENCIA II). EL Royal College de Obstetras y Ginecólogos opina que solamente debe ser realizado cuando el cariotipo del producto reporta una anomalía estructural no balanceada.<sup>2, 7, 13</sup>

#### **C.- La fragmentación del ADN espermático:**

Dado la relación con PGR, parece razonable ofrecer pruebas FAE a las parejas con otra PRE; además de la edad avanzada paternas, muchos factores ambientales en el hombre juegan un papel importante como el tabaquismo, la obesidad, el calor exógeno y la exposición a las toxinas. A pesar de que FAE todavía no es recomendado por muchas sociedades como parte del estudio de PRE,<sup>2, 7</sup> ordenar la prueba podría ser útil y podría ayudar a fortalecer la decisión de perseguir modificaciones en el estilo de vida.<sup>44</sup>

##### **5.1.1. Pruebas genéticas preimplantación para PRE debido a translocaciones balanceadas**

Las pruebas genéticas preimplantacional, implican la realización de un ciclo de inducción ovulatoria, seguido de la aspiración, recuperación de ovocitos maduros y FIV con el espermato de la pareja. Los embriones resultantes son biopsiados, ya sea en la fase de clivaje de ocho células, en la que se retira un solo blastómero, o en la etapa de blastocisto donde se eliminan muchas células trofoectodermo. El ADN embrionario se somete luego a pruebas de anomalías genéticas, y sólo los embriones con el ADN normal son posteriormente transferidos a la cavidad uterina.

Las pruebas genéticas de preimplantación, las hay de dos formas; la primera es cuando ya se conoce el defecto genético, como los casos de translocaciones parentales equilibradas, el proceso se conoce como diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Y cuando no se identifica ninguna anomalía genética en los padres, se realiza una exploración cromosómica exhaustiva para determinar qué embriones son euploides, para ser posteriormente transferidos, el proceso se denomina preimplantación genética (PGS).<sup>9</sup>

El PGD para PGR secundario a anomalías cromosómicas de los padres se ha utilizado durante muchos años a pesar de la falta de consenso en cuanto a su eficiencia y su superioridad al manejo expectante (embarazo espontáneo o natural), de gran importancia es el hecho que el manejo expectante produce buenos resultados. De hecho, en el estudio ya mencionado de Franssen et al,<sup>43</sup> compararon el resultado reproductivo sin intervención del PGD entre 278 parejas portadoras de anomalías cromosómicas y 427 parejas no portadoras con PGR, a pesar de una tasa de embarazo significativamente menor en parejas de portadores para el primer y segundo embarazo después del análisis de los cromosomas de los padres, y a pesar de una tasa significativamente mayor de abortos entre parejas portadoras (49% vs 30%), el porcentaje de parejas con al menos un niño sano fue comparable (83% vs 84%) después de un seguimiento medio de 5,8 años. Además, el estudio encontró un riesgo muy bajo de descendencia viable con anomalías cromosómicas desequilibradas en parejas portadoras, la mayoría de las cuales pueden detectarse en el período de diagnóstico prenatal, realizando tamizaje genético con Biopsia de vellosidades coriales.

Los estudios recientes sobre PGD, entre ellos, dos revisiones sistemáticas encontraron que la PGR después del PGD era del 31% -35% comparado con el 55% -74% después de la concepción natural y manejo médico, y así se concluyó que no había suficientes datos para apoyar PGD sistemático en parejas con PGR y translocaciones balanceadas.<sup>43,45</sup> Más recientemente, Ikuma et al<sup>46</sup>, compararon los resultados entre 52 pacientes con PGR y translocaciones balanceadas que tuvieron un embarazo natural, y 37 parejas que optaron por PGD utilizando hibridación fluorescente in situ (FISH); como resultado no hubo diferencias en PGR en el primer ensayo (37,8% vs 53,8%, respectivamente), la PGR en el acumulado (67,6% vs 65,4%, respectivamente). Sin embargo, la PGD disminuyó significativamente el número medio de abortos espontáneos ( $0,22 \pm 0,42$  vs  $0,58 \pm 0,78$ ,  $P = 0,012$ ).<sup>47</sup> En general, La FIV / PGD disminuye la tasa de aborto espontáneo y podría acortar el tiempo hasta el primer nacimiento vivo, también podría disminuir el estrés emocional y la incertidumbre asociada con una prueba de embarazo positiva.

Sin embargo, la FIV / DGP es un procedimiento costoso y conlleva cierto riesgo de complicaciones, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, esto podría ser en sí una fuente de carga emocional significativa para la pareja, ya que no ofrece garantías de embriones saludables. La PGD podría ser considerado beneficioso para las parejas con translocaciones de alto riesgo mediante la reducción del riesgo de aborto espontáneo, y evitar un niño con una translocación desequilibrada, pero para las translocaciones de bajo riesgo, el embarazo natural debe ser la opción preferida. Las parejas con PGR debido a una translocación balanceada deben tener un asesoramiento genético completo, para evaluar mejor sus riesgos futuros y luego elegir la opción que creen mejor para ellos.<sup>9</sup>

## 5.2. FACTORES ENDOCRINOS

### 5.2.1. Diabetes mellitus

En las mujeres con aborto recurrente, la determinación de hemoglobina glicosilada está indicada solamente en aquellas pacientes con diabetes diagnosticada o presunta, de lo contrario no está justificada. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de metformina durante el embarazo, para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con aborto recurrente.

Comentario [jc10]: GLICOSILADA

En pacientes diabéticas con aborto recurrente y valores elevados de hemoglobina glicosilada, es apropiado aconsejar el posponer la búsqueda de embarazo hasta que dichos valores sean normales.<sup>2,7,13</sup>

### 5.2.2. Anticuerpos y enfermedades de la tiroides

Si los valores de TSH se encuentran normales no se recomienda medir de rutina la concentración de tiroxina, ni de anticuerpos antitiroideos. La Sociedad de endocrinología recomienda reducir los valores de TSH a menos de 2,5 mU/l en pacientes con infertilidad, ya que se ha observado que el mantener dichos valores bajo estos límites, mejora los desenlaces de la gestación en mujeres embarazadas tratadas con levotiroxina.<sup>48</sup>

### 5.2.3. Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

A pesar que el tratamiento con metformina en estas pacientes ha demostrado mejorar los índices de concepción al disminuir la resistencia a la insulina y disminuir la actividad del factor inhibidor del activador del plasminógeno, no tiene efecto alguno en el riesgo de aborto.<sup>49</sup> Sin embargo, la metformina se prescribe frecuentemente en mujeres con SOP, es segura durante el embarazo y, junto con la pérdida de peso, podría ser útil para pacientes con SOP con PGR.<sup>50</sup>

### 5.2.4. Hiperprolactinemia

El uso de agonistas de la dopamina como la bromocriptina mejoran significativamente los resultados en embarazos subsecuentes en mujeres con aborto recurrente e hiperprolactinemia con tasas de nacidos vivos de hasta un 85%.<sup>2,51</sup>



### **5.2.5. Deficiencia de la fase lútea (DFL):**

#### **Suplementos de progesterona para DFL:**

La suplementación con progesterona se ha propuesto como tratamiento para PGR, se han reportado diferentes preparaciones, rutas, dosis y duraciones. Un metanálisis de 2.158 mujeres de 14 ensayos encontró que la suplementación con progesterona era ineficaz para prevenir abortos espontáneos, pero los datos de cuatro ensayos en mujeres con tres o más abortos consecutivos, mostraron que la progesterona redujo significativamente las tasas de aborto espontáneo en comparación con placebo o ningún tratamiento: 0,39; IC del 95%: 0,21-0,72),<sup>52</sup> sin embargo, la calidad de los cuatro ensayos se consideró deficiente. En general, la administración de progesterona parece ser beneficiosa para las mujeres con PGR, basándose en los datos actuales, es difícil recomendar cuándo iniciar el tratamiento y qué ruta de preparación específica y dosis utilizar. Actualmente se están en marcha ensayos clínicos aleatorios que buscan responder plenamente a esta pregunta.<sup>9</sup>

## **5.3. INMUNOLOGICOS.**

### **5.3.1. TROMBOFÍLICOS**

#### **A-Hereditarias:**

A pesar de las asociaciones ya documentadas, no ha podido establecerse una conexión definitiva entre estas enfermedades y los desenlaces gestacionales adversos, por tanto, el aborto recurrente no corresponde a una indicación para realizar pruebas de detección de trombofilias. Puede considerarse solicitar pruebas en busca de trombofilias heredadas en la madre cuando existan antecedentes personales de tromboembolia, o cuando un familiar de primer grado tenga antecedente de trombofilia de alto riesgo, o de tromboembolia venosa antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo. Un metaanálisis de nueve estudios, con 1.228 mujeres con antecedentes de al menos dos abortos espontáneos, no mostró ningún impacto positivo del tratamiento anticoagulante (aspirina, HBPM o la combinación de ambos),<sup>53</sup> por lo tanto existen datos insuficientes para recomendar el tratamiento con heparina u otros anticoagulantes con el fin de mejorar los desenlaces gestacionales en mujeres con trombofilia heredada y aborto recurrente.<sup>32</sup>

#### **B-Adquiridas:**

##### **Síndrome antifosfolípido**

El caso de las trombofilias en cambio es muy diferente en relación a la pérdida gestacional recurrente, las recomendaciones más recientes del grupo de consenso antifosfolipídico, establecen que a toda mujer con 2 o más pérdidas gestacionales antes de las 10 semanas y en las que se han excluido anomalías maternas anatómicas, hormonales y cromosómicas tanto maternas como paternas, deben ser estudiada la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, también se justifica solicitar estos anticuerpos en los casos de la pérdida de un solo embarazo con un feto morfológicamente normal después de las 10 semanas.<sup>2</sup>

El tratamiento incluye el uso de aspirina en bajas dosis (81 mg al día), esta debe ser iniciada antes de la concepción, e interrumpida 4 semanas antes de la fecha prevista de parto, y reanudada después del parto durante toda la vida, combinada con heparina no fraccionada que debe ser continuada hasta al menos 6 semanas posparto. Esta ha sido la única combinación de tratamiento que para esta entidad ha probado aumentar significativamente las tasas de nacimientos vivos alcanzando hasta un 75%, y reducir las tasas de aborto en un 54%, sin embargo, estos embarazos mantienen un alto riesgo de complicaciones durante todo su curso por lo que deben ser vigilados estrictamente. El uso de heparina de bajo peso molecular no reporta diferencias en eficacia ni seguridad al ser comparada con la heparina no fraccionada por lo que combinada con bajas dosis de aspirina puede ser usada en el tratamiento de estas pacientes y posee algunas ventajas ya

que puede ser administrada una vez al día, causa menos trombocitopenia inducida por heparina, y se ha asociado con menor riesgo de osteoporosis inducida por heparina. El uso de corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de nacimientos en pacientes con aborto recurrente asociado al síndrome antifosfolípido, y su uso más bien podría provocar un mayor riesgo de hipertensión gestacional y diabetes gestacional.<sup>2,7,51</sup>

### 5.3.2. ALTERACIONES ALLOINMUNES:

Con respecto a estos factores aloinmunitarios, no existe evidencia clara aparte de diversas hipótesis y modestas asociaciones entre estos factores, y la pérdida recurrente de embarazos. Las teorías de incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos entre parejas, ausencia de anticuerpos maternos leucocitotóxicos, ausencia de anticuerpos maternos de bloqueo, alteración de células NK en sangre periférica, aumento de células NK uterinas, activación mayoritaria de la respuesta TH1, secreción aumentada de factor de necrosis tumoral alfa y deficiencia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos no han sido sustentadas, por lo que las pruebas para detectar estas condiciones no deben ser ofrecidas a parejas que estén siendo estudiadas por aborto recurrente.<sup>2</sup>

Así mismo, los tratamientos de inmunización de células paternas, donación de leucocitos de terceras partes, membranas trofoblásticas, e inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de recién nacidos vivos, por lo que no deben ser ofrecidos a mujeres con aborto recurrente.<sup>1,2,3</sup> Sumado a la falta de soporte que demuestre resultados favorables, si existe una advertencia por parte de la FDA sobre los riesgos que conlleva la linfoterapia: anafilaxia, transmisión de infecciones (Citomegalovirus, Hepatitis Y C, sífilis), isoimmunización y reacciones injerto-huesped. Solo debe utilizarse en investigación por personal debidamente autorizado.<sup>3,12</sup>

## 5.4. FACTORES ANATOMICOS.

### 5.4.1. Factores uterinos:

#### A.- Adquiridas:

Se ha demostrado que la adhesiolisis disminuye significativamente las tasas de aborto espontáneo y es el tratamiento preferido para las mujeres con PRE,<sup>33</sup> sin embargo hasta la fecha no hay consenso en cuanto al método quirúrgico, los instrumentos y barreras físicas utilizados para prevenir la recurrencia y el tratamiento hormonal requerido para el endometrio, después de este tratamiento.

Los miomas submucosos se encuentran en el 4,5% de las mujeres con PRE, y deben ser extirpados quirúrgicamente.

Los pólipos se encuentran en el 2% -3% de las mujeres con PRE, y deben ser resecaados histeroscópicamente. La incompetencia generalmente causa pérdidas en el segundo trimestre, y puede ser adquirida después de un trauma quirúrgico o se asocia con anomalías congénitas uterinas.<sup>10</sup>

#### B.- Congénitas:

No existen ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre el impacto de la metroplastia uterina en los resultados reproductivos en mujeres con anomalías congénitas uterinas y PRE, el útero septal es el tipo más común y está asociado con una posibilidad de aborto espontáneo. Existen pruebas que sugieren tasas de embarazo mejoradas después de la metroplastía<sup>54</sup> y se recomienda quitar quirúrgicamente los septos en mujeres con PRE.<sup>37,54</sup> La prevalencia del útero arqueado es el mismo que la población general y su impacto en el resultado reproductivo sigue siendo controvertido,<sup>55</sup> por lo tanto la metroplastia arqueada **no** se recomienda en las mujeres con PRE,<sup>37</sup> las otras anomalías congénitas se asocian más comúnmente con la pérdida de el embarazo en el tercer trimestre, y parto pretérmino, la decisión de tratar o no, es más compleja. La metroplastía no se recomienda para el útero unicornio, es muy controvertida para didelfo, y sólo se recomienda como último recurso para el utero bicorne.<sup>56</sup>

**Comentario [jc11]:** SUGIERO QUITAR "ARQUEADA" Y SOLO DEJARLO COMO: LA METROPLASTIA NO SE RECOMIENDA

Finalmente, cabe señalar que para las mujeres con PRE secundaria a defectos anatómicos uterinos irreversibles, el uso de útero subrogado es una opción viable.

#### **5.4.2. INCOMPETENCIA CERVICAL:**

Actualmente no hay una prueba objetiva satisfactoria que permita identificar esta etiología en mujeres no embarazadas. El diagnóstico suele basarse en un historial de pérdidas del segundo trimestre, precedido por ruptura espontánea de membranas, o sin dolor dilatación cervical.<sup>4,7</sup>

Se recomienda el cerclaje cervical entre las semanas 13 y 16 en aquellas pacientes que presentan una longitud del cérvix de 25mm o menor con una alta tasa de éxito.<sup>2,7,13</sup>

#### **5.5. ENDOMETRITIS CRÓNICA:**

La etiología de la endometritis es más probable infecciosa, y muchos regímenes de tratamiento con antibióticos (200 mg por día durante 14 días), y algunos estudios informaron resultados favorables después del tratamiento.<sup>38</sup> Sin embargo, las publicaciones hasta la fecha, generan controversia sobre el impacto de la EC en el resultado reproductivo, y hay mucho menos acuerdo sobre la necesidad de una biopsia para confirmar la resolución del tratamiento dada la falta de resultados concluyentes.<sup>2,7</sup>

Otras infecciones han sido investigadas como posibles causas de aborto espontáneo temprano. Existen algunas pruebas de que la vaginosis bacteriana (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), brucelosis, sífilis, citomegalovirus, dengue, virus de la inmunodeficiencia humana, rubéola y malaria se encuentran más frecuentemente en mujeres con aborto espontáneo, sin embargo, no se recomienda realizar pruebas o tratar empíricamente a las mujeres asintomáticas con PRE.<sup>38</sup>

#### **5.6. PSICOLÓGICAS:**

En relación a las causas de índole psicólogo, un estudio encontró que la depresión aumentó el riesgo de aborto espontáneo precoz<sup>39</sup>, pero los resultados generales no han sido concluyentes.(2) (7) Por otro lado, algunos estudios han demostrado que el apoyo psicológico es importante en parejas con PGR.<sup>57</sup> Las sociedades internacionales recomiendan ofrecer cuidados de apoyo en clínicas dedicadas a parejas con PGR.<sup>2</sup>

#### **5.7. INEXPLICABLE:**

Tradicionalmente, la aspirina sola o en combinación con heparina ha sido prescrita en mujeres con aborto recurrente idiopático con el objetivo de mejorar los resultados de la gestación. No obstante, los estudios demuestran que ninguna de estas intervenciones mejora las tasas de nacidos vivos en estas pacientes, por lo que el uso de este tratamiento empírico debería ser evitado.<sup>2,7,39</sup>

## **RECOMENDACIONES Y NIVEL DE EVIDENCIA**

Seguidamente se exponen las recomendaciones y nivel de evidencia, en relación a la pérdida gestacional recurrente, basada en la última guía del Royal College de Obstetras y Ginecólogos, y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE) No. 18. Publicada el 08 de julio del 2017.

I

Comentario [jc12]:

## INTERPRETACION DE CALIDAD DE EVIDENCIA.

Calidad de la evidencia metodología grade

Grade	Definicion
Alta ⊕⊕⊕⊕	Investigación futura es poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
Moderada ⊕⊕⊕○	Investigación futura es probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
Baja ⊕⊕○○	Investigación futura es muy probable que tenga un impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier estimación en el efecto es muy incierto

**Comentario [jc13]:** LA TABLA SE VE DIFUSA, VALDRÍA LA PENA REESTRUCTURARLA

## 6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS ACTUALMENTE A PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE:

### 6.3. EDAD

#### 6.3.1. Edad Materna:

Las mujeres deben ser informadas que el riesgo de pérdida del embarazo es más bajo en las mujeres de 20 a 35 años.	FUERTE	X X 0 0
--	--------	---------

Las mujeres deben ser informadas con sensibilidad que el riesgo de pérdida del embarazo aumenta rápidamente después de los 40 años.	FUERTE	X X 0 0
---	--------	---------

#### 6.3.2. Edad paterna:

A pesar que mayoría de los estudios que evaluaron la edad paterna han reportado una asociación significativa entre el aumento de la edad masculina y la incidencia del aborto espontáneo, hasta la fecha no existen estudios sobre el impacto de la edad masculina en PRE.	DEBIL	0 0 0 0
--	-------	---------

## 6.4. FACTORES OCUPACIONALES Y AMBIENTALES.

Aunque la exposición a posibles sustancias peligrosas debe ser evitada durante el embarazo, no hay suficientes datos para recomendar una potencial protección en pacientes con PGR.

### 6.5. ESTRÉS.

No hay evidencia que el estrés cause pérdida del embarazo.	FUERTE	X 0 0 0
--	--------	---------

## 7. MODIFICACIONES DEL COMPORTAMIENTO DE LA SALUD y REDUCCION DEL RIESGO DE PGR:

### 7.3. CIGARRILLO.

No se ha demostrado de manera concluyente que el fumar sea un factor de riesgo para la PRE. Sin embargo, basándose en la asociación establecida entre el tabaquismo y los malos resultados obstétricos, el cese del tabaquismo podría recomendarse en parejas con PGR.

### 7.4. OBESIDAD Y BAJO PESO.

Se ha demostrado que la pérdida gradual de peso mejora la fertilidad y los resultados de los tratamientos de fertilidad. (Pandey et

al., 2010). No se encontrarán estudios sobre el efecto de la pérdida de peso en la pérdida recurrente del embarazo.

Las parejas con PGR deben ser informadas que la obesidad materna o el bajo peso se asocia con complicaciones obstétricas, y podrían tener un impacto negativo en tener un nacimiento vivo.	FUERZA	X	X	0	0
--	--------	---	---	---	---

#### 7.5. CONSUMO DE CAFEINA.

Se ha descrito una asociación entre la ingesta de cafeína y la pérdida del embarazo tardío. De acuerdo con la evidencia, no está claro si la ingesta de cafeína es un factor de riesgo para PGR.

#### 7.6. EJERCICIO.

No existen estudios que investiguen el impacto del ejercicio en mujeres con PGR. Generalmente se aboga por el ejercicio durante el embarazo, por los beneficios para la salud de las mujeres. Por otro lado la actividad ocupacional de intensa, si puede actuar como factor de riesgo de PGR (Schlüssel et al., 2008).<sup>58</sup>

#### 2.5. CONSUMO DE ALCOHOL.

Las parejas con PGR deben ser informadas que el consumo excesivo de alcohol es un posible factor de riesgo para la pérdida del embarazo, y que es un factor de riesgo comprobado de problemas fetales (síndrome alcohólico fetal).	FUERZA	X	X	0	0
--	--------	---	---	---	---

### 8. RECOMENDACIONES EN EL DIAGNOSTICO DE PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE:

#### 8.1. PRUEBAS PARA DETECCION DE PRUEBAS GENETICAS:

##### 8.1.1. Análisis de tejidos del embarazo.

Si se ofrece a las mujeres un análisis genético del tejido del embarazo, deben ser conscientes de la finalidad del mismo.

El análisis genético del tejido del embarazo no debe ser solicitado de manera rutinaria, y si se realiza debe ser con la finalidad de investigación académica. Tener en cuenta la contaminación materna en la muestra.	FUERZA	X	X	0	0
--	--------	---	---	---	---

##### 8.1.2. Análisis genético paterno.

El cariotipo de los padres no se recomienda habitualmente en parejas con PGR, podría solicitarse al cabo de un análisis individual del riesgo.	FUERZA	X	X	0	0
--	--------	---	---	---	---

Las parejas deben ser informadas que incluso si se encuentra una anomalía cromosómica estructural en el cariotipo, las tasas de natalidad acumulativa son buenas (71% en 2 años), al igual que las posibilidades de un niño sano, a pesar de un mayor riesgo de una pérdida posterior del embarazo.	FUERZA	X	X	0	0
---	--------	---	---	---	---

##### 8.1.3. ESTUDIO DE FACTOR MASCULINO EN PGR:

En la pareja masculina, se sugiere evaluar los factores del estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, patrón de ejercicio y peso corporal).	FUERZA	X	X	0	0
---	--------	---	---	---	---

La evaluación de la fragmentación del ADN del espermatozoides en parejas con PGR puede considerarse sobre la base de pruebas que así lo sugieran.	CONDICIONADO	X	X	0	0
---	--------------	---	---	---	---

#### 8.2. DETECCION DE TROMBOFILIAS:

##### 8.2.1. Trombofilias Hereditarias.

En las mujeres con PGR, no se debe solicitar pruebas para detectar la trombofilia heredada, a menos que el contexto de la investigación lo sugiera.	CONDICIONADO	X	X	0	0
---	--------------	---	---	---	---

##### 8.2.2. Trombofilias adquiridas.

Para mujeres con PGR, se recomienda solicitar anticuerpos antifosfolípidos (AL y ACA (IgG e IgM) y la aβ2GPI después de dos pérdidas de embarazo.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

### 8.3. PRUEBAS DE ALTERACION INMUNOLOGICA:

#### 8.3.1. Anticuerpos Anti-HY inmune.

No se recomienda la medición de anticuerpos anti-HY en pacientes con PGR en la práctica clínica	<b>CONDICIONADO</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.3.2. Complejo de histocompatibilidad HLA.

La determinación de HLA en mujeres con PGR no se recomienda en la práctica clínica. Sólo la determinación de HLA de clase II podría considerarse en mujeres con PGR secundaria después del nacimiento de un niño, con fines pronósticos.	<b>CONDICIONADO</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.3.3. Citoquinas.

Las pruebas de citocinas no deben utilizarse en mujeres con PGR en la práctica clínica.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.3.4. Anticuerpos antinucleares (ANA).

Los análisis de anticuerpos antinucleares (ANA) podrían ser considerados con fines académicos.	<b>CONDICIONADO</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.3.5. Células Natural Killer.

La prueba de células NK no se recomienda en mujeres con PGR	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

### 8.4. ESTUDIO DE FACTORES METABÓLICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS.

#### 8.4.1. Disfunciones tiroideas.

Se recomienda la detección de tiroides (TSH y anticuerpos TPO) en mujeres con PGR.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

Si hay resultados anormales de TSH y Acs TPO, deben ser seguidos de T4 en mujeres con PGR.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.2. Síndrome de ovario poliquístico y resistencia de insulina.

No se recomienda en la evaluación de rutina del SOP la realización de insulina y glucosa en ayunas en mujeres con PGR, para mejorar el próximo pronóstico del embarazo.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.3. Prolactina.

No se recomienda en mujeres con PGR realizar medición de prolactina en ausencia de síntomas clínicos de hiperprolactinemia (Oligo / amenorrea).	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.4. Pruebas de reserva ovárica.

La prueba de reserva ovárica, no se recomienda rutinariamente en mujeres con PGR	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.5. Estudio de insuficiencia de la fase lútea.

La prueba de insuficiencia de fase lútea no se recomienda en mujeres con PGR.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.6. Medición de nivel de andrógenos.

La medición de andrógenos no se recomienda en mujeres con PGR.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.7. Medición de Vitamina D.

No se recomienda la medición de vitamina D para mujeres con PGR	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.8. Niveles de Hormona luteinizante (LH).

La prueba de LH no se recomienda rutinariamente en mujeres con PGR	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

#### 8.4.9. Hiperhomocisteinemia.

La medición de los niveles de homocisteína, no se recomienda habitualmente en mujeres con PGR.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

### 8.5. ESTUDIO DE FACTORES ANATOMICOS UTERINOS.

Todas las mujeres con PGR deben tener una ecografía pélvica para evaluar la anatomía uterina y detectar anomalías congénitas uterinas.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

La técnica preferida para evaluar el útero es la ecografía transvaginal 3D, que tiene una alta sensibilidad y Especificidad, para distinguir entre útero septado y útero bicorne.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

La Histerosonografía (HSG) es más precisa para detectar malformaciones uterinas que la Histerosalpingografía (HSG) convencional, además de ser menos incómoda, puede ser usada en remplazo de la eco TV 3D cuando no está disponible, o cuando se desea investigar la permeabilidad de las trompas en este último caso el estudio sería Histerosonosalingografía (HSSG). <b>Guía ESHRE Julio 2017.</b> <sup>10</sup>	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

Si se diagnostica una malformación uterina de Müller, La investigación de los riñones y del tracto urinario debe ser considerada.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------	----------	----------	----------	----------

La RMN, no se recomienda para la evaluación de malformaciones uterinas en mujeres con PGR.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

### 8.6 ESTUDIO DE ENDOMETRITIS:

Se necesitan más investigaciones, incluyendo estudios prospectivos de observación y ensayos controlados aleatorios, para poder dar una recomendación en mujeres que cursan con PGR Y endometritis.
--

### 9. ESTABLECER EL PRONOSTICO EN PGR:

Se recomienda basar el pronóstico en el número de pérdidas previas de embarazo y en la edad materna.	<b>FUERZA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>0</b>
--	---------------	----------	----------	----------	----------

Las herramientas pronosticas (Lund, Brigham) pueden utilizarse para proporcionar una estimación de la probabilidad subsiguiente de partos vivos en parejas con PGR inexplicado. (Brigham et al., 1999),(Lund et al., 2012). <sup>59,60</sup>
--

### 10. RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE:

#### 10.1. INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA A PACIENTES CON PGR POR CAUSAS GENÉTICAS / CROMOSOMÁTICAS PARA AUMENTAR LA TASA DE NACIMIENTO VIVO.

La limitada evidencia de pruebas genéticas preimplantación en parejas con PGR no muestra ningún beneficio claro del tratamiento. La calidad general de la evidencia es muy baja.  Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes con resultados genéticos anormales de pruebas de tejido del embarazo o cariotipos de los padres, se les debe ofrecer asesoramiento genético para discutir pronóstico y otras opciones de diagnóstico y tratamiento.	<b>RECOMENDACION</b>
---	----------------------

Se recomienda a los médicos que expliquen las ventajas y desventajas del PGS y del PGD. Además, se debe informar a las parejas de que el DGP podría reducir la tasa de aborto espontáneo, pero no mejorará la tasa de nacimientos vivos.	<b>RECOMENDACION</b>
--	----------------------

#### Manejo del factor masculino en la PGR.

En la pareja masculina con PGR, se recomienda el abandono del hábito de fumar, un peso corporal normal, un consumo limitado de alcohol y un patrón de ejercicio normal. Por el impacto negativo que	<b>CONDICIONADO</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---	---------------------	----------	----------	----------	----------

tienen estos factores en el nacimiento de un producto vivo.	
---	--

No se ha demostrado que los antioxidantes en los hombres con parejas con PGR, mejoren la probabilidad de un parto, sin embargo el uso de los mismos no está contraindicado.	CONDICIONADO X 0 0 0
---	----------------------

**10.2. TRATAMIENTO DE LA TROMBOFILIA CON PÉRDIDA RECURRENTE DE EMBARAZO.**

**10.2.1. Trombofilia Hereditaria.**

En mujeres con trombofilia hereditaria y antecedentes de PGR, se sugiere no utilizar profilaxis antitrombótica, a menos que se de en el contexto de investigación.	FUERZA X X 0 0
--	----------------

**10.2.2. Tratamiento de la PGR con Síndrome Antifosfolípidos.**

A las mujeres que cumplen los criterios de laboratorio de SAF y una historia de dos o más pérdidas de embarazo, se les debe administrar Aspirina (81 mg / día) y una dosis profiláctica de heparina (HAP o HBPM) a partir de la fecha en que presenta prueba de embarazo positiva.	CONDICIONADO X 0 0 0
--	----------------------

**Comentario [jc14]:** SOLO UNA DOSIS PROFILACTICA?

**10.2.3. Tratamiento de PGR con antecedentes inmunológicos.**

Lamentablemente, hay insuficiente documentación del impacto de las anomalías de inmunomarcadores (presencia o ausencia), entre ellos las células Naturales killer y citoquinas en la sangre, o el endometrio y la pérdida gestacional recurrente, fuera de ensayos clínicos.	<b>RECOMENDACION</b>
Por lo tanto, No se pueden utilizar biomarcadores inmunológicos, excepto para anticuerpos antifosfolípidos, para seleccionar pacientes con PGR para tratamientos específicos.	

**10.3. TRATAMIENTO DE LA PGR CON ALTERACIONES METABOLICAS Y ENDOCRINAS:**

**10.3.1. Hipotiroidismo asociado a PGR.**

Si se identifica el hipotiroidismo clínico o subclínico antes de la concepción y durante la gestación temprana, deben ser tratados con levotiroxina en mujeres con PGR.	FUERZA X X 0 0
---	----------------

**10.3.2. Progesterona y HCG para soporte de la fase lútea.**

No hay estudios suficientemente significativos, sobre recomendar el uso de progesterona para mejorar la tasa de nacidos vivos en mujeres con PGR. Se esperara los resultados de los estudios que se encuentran en marcha para poder dar una recomendación mas precisa.	CONDICIONADO X X X 0
--	----------------------

**10.3.3. Inducción de la ovulación en pacientes con PGR.**

La supresión hipofisaria antes de la inducción de la ovulación en mujeres con PGR y ovarios poliquísticos, podría ser una opción para reducir el riesgo de PGR.	CONDICIONADO X 0 0 0
---	----------------------

**10.3.4. Hiperprolactinemia en PGR.**

Se recomienda el tratamiento con bromocriptina en mujeres con PGR e hiperprolactinemia, para aumentar la tasa de nacido vivo.	FUERZA X 0 0 0
---	----------------

**10.4. INTERVENCIONES TERAPEUTICAS EN ANOMALIAS UTERINAS Y PGR:**

**10.4.1. Anomalías uterinas congénitas.**

En el contexto de mujeres con PGR y útero septado, la resección histeroscópica del septo tiene efectos positivos (mejora de las tasas de nacidos vivos y sin hacer daño), por lo tanto es una opción en estos	CONDICIONADO X 0 0 0
---	----------------------



casos.	
La metroplastia no se recomienda para el útero bicorne y PGR.	<b>FUERZA</b> X 0 0 0
La reconstrucción uterina no se recomienda para el útero unicorne y PGR.	<b>FUERZA</b> X 0 0 0
No hay pruebas suficientes a favor de la metroplastia en mujeres con útero didelfo y PGR.	<b>CONDICIONADO</b> X 0 0 0

#### 10.4.2. Anomalías uterinas adquiridas.

No hay evidencia que apoye el beneficio de la extirpación histeroscópica de miomas submucosos o pólipos endometriales en mujeres con PGR, sin embargo cuando es el único hallazgo patológico encontrado podría estar indicado.	<b>CONDICIONADO</b> X 0 0 0
No hay evidencia suficiente del beneficio en la extirpación quirúrgica de las adherencias intrauterinas para mejorar tasas de embarazo; si esta se realiza, se deben tomar precauciones para evitar recurrencias.	<b>CONDICIONADO</b> X 0 0 0

#### 10.4.3. Cerclaje cervical en la incompetencia cervical con PGR.

Se debe realizar cervicometría seriada a las mujeres con antecedentes de PGR y sospecha de incompetencia cervical.	<b>FUERZA</b> X X 0 0
En mujeres con embarazo único e historia de PGR en el segundo trimestre atribuible a incompetencia cervical, se podría considerar un cerclaje.	<b>CONDICIONADO</b> X X 0 0

### 10.5. MANEJO DE LA PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE DE CAUSA INEXPLICABLE:

#### 10.5.1. Inmunoterapia.

La terapia de inmunización con linfocitos no debe usarse como tratamiento para PGR de causa inexplicada, ya que no tiene efecto positivo significativo y puede haber efectos adversos graves.	<b>FUERZA</b> X X X 0
---	-----------------------

#### 10.5.2. Inmunoglobulina intravenosa.

No se recomienda la inmunoglobulina intravenosa (Ivlg) como tratamiento de PGR.	<b>FUERZA</b> X X 0 0
---	-----------------------

#### 10.5.3. Prednisona.

La evidencia apunta hacia un efecto beneficioso de la prednisona en pacientes con PGR y biomarcadores positivos, sin embargo, en base a los eventos adversos asociados con el uso de prednisona, NO se recomiendan su uso con la finalidad de aumentar las tasas de embarazo.	<b>FUERZA</b> X X 0 0
---	-----------------------

#### 10.5.4. Anticoagulantes en PGR inexplicable.

Existe evidencia en que la heparina y aspirina a dosis baja, solas o combinas, no mejoran la tasa de nacidos vivos en las mujeres con PGR inexplicada, por lo tanto no se recomienda su uso en estos casos.	<b>FUERZA</b> X X X 0
---	-----------------------

#### 10.5.5. Ácido Fólico.

La dosis baja de ácido fólico se prescribe y se debe continuar prescribiendo para prevenir los defectos del tubo neural, pero no ha sido demostrada para prevenir la pérdida del embarazo en mujeres con PGR inexplicada.	<b>FUERZA</b> X X 0 0
---	-----------------------

#### 10.5.6. Progesterona.

La progesterona vaginal no mejora las tasas de nacidos vivos en mujeres con PGR inexplicada.	<b>CONDICIONADO</b> X X X 0
--	-----------------------------

#### 10.5.7. Terapia intravenosa lipídica.

La terapia intralipídica no debe utilizarse para mejorar la tasa de nacidos vivos en PGR inexplicada, ya que podría ser muy perjudicial para la madre.	<b>FUERZA</b> X 0 0 0
--	-----------------------

**10.5.8. Uso del factor estimulador de colonias (G-CSF)**

No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de G-CSF en las mujeres con PGR inexplicada.

**FUERZA X 0 0 0**

**10.5.9. Uso de Scratching endometrial.**

No hay evidencia que el raspado endometrial en mujeres con PGR inexplicable mejore los resultados en tasas de embarazo. Por lo tanto no se recomienda.

**RECOMENDACION**

**10.6. TRATAMIENTOS NO CONVECIONALES EN LA PGR:**

Si las mujeres con PGR, prefieren usar suplementos multivitaminicos automedicados o indicados por medicina no tradicional, deben ser aconsejadas sobre el uso de multivitaminas o suplementos que sean seguros durante el embarazo.

**RECOMENDACION**

**PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE**  
 Dos o más pérdidas consecutivas por (Eco/Patología)

**Evaluar y asesorar sobre factores de riesgo:**

- Edad Materna y Paterna
- Factores Psicológicos y ambientales.

- ❖ Establecer pronóstico de acuerdo al número de pérdidas

**ANTECEDENTES Y EXAMEN FISICO:** Enfocado a establecer la causa

**SOLICITAR A TODAS LAS PACIENTES CON PGR:**

- ✓ Hemograma, Glicemia, TSH, FSH, LH, E2, Frotis vaginal. P. de orina.
- ✓ Ecografía ginecología transvaginal.
- ✓ Anticuerpos antifosfolípidos.

**ENDOCRINAS**

La **HbA1c** está indicada en diabetes diagnóstica.

**T3, T4, anti TPO** cuando la TSH elevada.

**Prolactina:** En casos sintomáticos.

Pruebas de reserva ovárica, y demás estudios hormonales en casos específicos

**INMUNOLOGICA**

**TROMBOFILICOS**

**A-Hereditarias:** Pruebas de trombofilias heredadas (En casos de sospecha).

**B-Adquiridas: SAF** solicitar Acs antifosfolípidos (AL y ACA (IgG e IgM) y la aβ2GPI.

**ALOINMUNES:** Pruebas de detección de aloinmunidad no se deben solicitar.

**UTERINAS**

**Ecografía pélvica:** Básica para evaluar la anatomía uterina.

**La Histerosonografía (HSG):** Es más precisa para Dx. alt. Uterinas.

**Cervicometría;** Realizar seriada en PGR y sospecha de incompetencia cervical.

**RNM:** No esta indicada.

**GENETICAS**

**Análisis genético de tejido del embarazo:** No debe ser solicitado de manera rutinaria.

**El Cariotipo:** En casos individualizados

**Fragmentación del ADN espermático:** No es recomendado de rutina.

**La PGD:** -Considerar en parejas con translocaciones de alto riesgo.

**INFECCIOSA**

**Gram y cultivo de secreción vaginal:** En (Vaginitis recurrente)

**Biopsia endometrial** (Sospecha diagnóstica por histeroscopia)

**Prueba de Clamidia IgG** en casos sospechosos.

**Buscar otras infecciones:** En casos de sospecha Dx.

**INEXPLICABLE**

No se recomienda solicitar pruebas adicionales para esclarecer el diagnóstico de PGR, A menos que la clínica y la pesquisa inicia la si lo indique.

DIAGNOSTICO ESPECIFICO

MANEJO

**DM + HbA1c elevada:** aconsejar posponer la búsqueda de embarazo.

**Hipotiroidismo:** Levotiroxina, mantener los valores de TSH menor de 2,5 mU/ml.

**Hiperprolactinemia:** Bromocriptina 2.5mg/día.

**Suplemento de Progesterona:** Discutir beneficios.

**TROMBOFILIAS A-Hereditarias:** EL uso de (aspirina y HBPM) No esta indicado

**B-Adquiridas: SAF** -ASPIRINA: (81 mg /día) iniciar 4 sem. antes de la concepción, suspender 4 sem. antes de la FPP. y reanudar después del parto.

-Se puede combinar (Enoxaparina 40mg/día).

**CONGÉNITAS:** -**Utero septado:** Realizar resección histeroscópica

**ADQUIRIDAS:** -Miomas submucosos, pólipos endometriales deben ser extirpados por (Histeroscopia).

**Cerclaje cervical** Entre la sem. 13 y 16 en PGR y cervix de 25mm o menor.

**-Resultados genéticos anormales :** Ofrecer asesoramiento genético para discutir pronóstico.

-Informar que el **PGD** podría reducir la tasa de aborto espontáneo, pero no la tasa de nacimientos vivos

**ENDOMETRITIS CRONICA:**

-Doxiciclina 100mg C/12h por 14 días.

**Control con biopsia endometrial postratamiento:** Discutido.

**INEXPLICABLE:**

**La aspirina sola o en combinación con heparina:** Deben evitarse como tratamiento empírico.

**Progesterona:** Estudios recientes y en marcha, parecen demostrar beneficios. Se espera establecer mejor vía, dosis y momento de uso.

## REFERENCIAS

- 1.- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009; 92(5):1520–1524.
- 2.- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(5):1103–1111.
- 3.- Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, et al; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015; 30(3):495–498.
- 4.- Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(6):1402–1408.
- 5.- Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013).
- 6.- Van Niekerk, E.C., Siebert, I. and Kruger, T.F. (2013) An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *S Afr J OG;* 19(3):61-65.
- 7.- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No.17.
- 8.- Su Lee, G., et al. (2016) Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci;* 59(5):379-387.
- 9.- El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet P-E. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health.* Montréal, Canada, 2017; 9:331-345.
- 10.- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Scientific Advisory Committee, **DRAFT FOR REVIEW**, Guideline No. 18. The Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage , July 2017. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatmentcouples-recurrent-miscarriage-green-top> -. Accessed **July 08, 2017**.
- 11.- Howard J. A. Carp, Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment Second Edition, Israel and Sackler School of Medicine, University, Israel, by Taylor & Francis Group, International Standard Book Number 2015 -13: 978-1-4822-1615-8 (eBook - PDF).
- 12.- Luis Ernesto Pérez A., Infertilidad y Endocrinología Reproductiva, cuarta edición, Impreso: Brand Studio, Editor: Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C./Colombia, 2015 - pag. 421 – 438.
- 13.- Toth, B, et al. (2015) Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtsh Frauenheilk;* 75: 1117–1129.
- 14.- Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708–12.
- 15.- Sergio Ávila Darcia, Jader Gutiérrez Gómez, Aborto recurrente-revisión bibliográfica, Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines, Vol. 34 (1), Marzo 2017. ISSN 1409-0015.
- 16.- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12:387–9.

- 17.- Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 Suppl 2:84–96.
- 18.- Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010; 48:2549–76.
- 19.- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002; 37:87–92.
- 20.- Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94:290–5.
- 21.- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27(8):2297–2303.
- 22.- Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2005; 14(3):165–181.
- 23.- Lewis SE, John Aitken R, Conner SJ, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online*. 2013; 27(4):325–337.
- 24.- Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39(3):225-231.
- 25.- Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10(11):2938-2940.
- 26.- Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: Reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod* 2009; 24(5):1176-1183.
- 27.- Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, et al. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000; 107(12): 1471–1479.
- 28.- Jones GE. Some newer aspects of management of infertility. *J Am Med Assoc*. 1949; 141(16):1123–1129.
- 29.- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(6):985–991.
- 30.- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):154–164.
- 31.- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T (2006), International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4: 295–306.
- 32.- American College of Obstetricians and Gynecologist. (2015) Early Pregnancy Loss. Practice Bulletin No.150.
- 33.- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010; 93(4):1234–1243.
- 34.- Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010; 17(5):555–569.

- 35.- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(1):3–13.
- 36.- Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2):412–421.
- 37.- Jaslow C. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41(1):57–86.
- 38.- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016; 105(1):106–110.
- 39.- Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2015; 30(4):777–782.
- 40.- Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* 2000; 73(2):300–304.
- (41.- Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod.* 2002; 17(2):446–451.
- 42.- Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75:678–82.
- 43.- Franssen, M. T., Musters, A. M., van der Veen, F., Repping, S., Leschot, N. J., Bossuyt, P. M., & Korevaar, J. C. (2011). Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 17, 467-75.
- 44.- Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol.* 2016; 5(6):935–950.
- 45.- Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a reciprocal translocation: a systematic review. *Sem Reprod Med.* 2011; 29(6):470–481.
- 46.- Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation genetic diagnosis and natural conception: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss associated with translocation. *PLoS ONE.* 2015; 10(6):e0129958.
- 47.- Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. *Fertil Steril.* 2012;98(1):156–161.
- 48.- Kaur, R. and Gupta, K. (2016) Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J App Basic Med Res*; 6:79-83.
- 49.- Hardy, K. and Hardy, P.J. (2015) 1st trimester miscarriage: four decades of study. *Transl Pediatr*; 4(2):189-200.
- 50.- Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016:1–8.

- 51.- Su Lee, G., et al. (2016) Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci*; 59(5):379-387.
- 52.-Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511.
- 53.- American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(3):706–717.
- 54.- Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(1): 22–42.
- 55.- Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(1): 22–42.
- 56.- Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of congenital malformations. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(2):101–112.
- 57.- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Recurrent abortion: the role of psychotherapy. In: Beard RW, Ship F, editors. *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. New York, NY: Springer-Verlag; 1988: 433–440.
- 58.- Schlüssel MM, Souza EB, Reichenheim ME, Kac G. Physical activity during pregnancy and maternal-child health outcomes: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2008; 24 Suppl 4: s531-544.
- 59.- Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent 2751 miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868-2871.
- 60.- Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, Lidgaard O, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in 2782 women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012; 119: 37-43.