

Grupo de trabajo para normatizaciones SAMeR

Coordinadora: Dra. Susana Kopelman,
Dras. Silvina Bozzini, Silvia Ciarmatori, Laura Elberger, Adriana Grabia, Marisa Geller, Laura Kanzevolsky, y el Dr. Martín Vilela

Aborto recurrente (o pérdida recurrente del embarazo)

Clásicamente, se define aborto recurrente como la pérdida de 3 o más embarazos (dentro del primer y segundo trimestre temprano). Sin embargo, actualmente se justifica comenzar con los estudios correspondientes a aborto recurrente cuando ocurre pérdida consecutiva de 2 embarazos¹. Si bien se trata de una patología con múltiples causales, en más del 50 % de las parejas que consultan por esta patología no se puede establecer una causa certera. Es por esto que muchas parejas, en su búsqueda por resolver su problema recurran a soluciones empíricas o tratamientos alternativos determinados por hipótesis sin un sustento científico o por estudios clínicos sin un diseño adecuado. El objetivo de esta guía es desarrollar una metodología racional basada en la evidencia científica disponible para el manejo clínico del aborto recurrente.

No existe un registro en la Argentina acerca de la prevalencia de aborto recurrente. En países anglosajones su prevalencia, bajo esta definición alcanza al 1 % de las pacientes, superando la expectativa natural si se toma en cuenta que aproximadamente entre el 10 a 15 % de los embarazos clínicos resultan en aborto, por lo que el riesgo de 3 abortos consecutivos debería ser del 0.34 %².

Existen factores concomitantes que actúan como variable independiente de riesgo para aborto: edad materna y número de abortos previos^{3,4}.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL ABORTO RECURRENTE

FACTORES GENÉTICOS:

ANEUPLOIDÍA EMBRIONARIA:

Se considera a la aneuploidía embrionaria (anomalías de número o estructurales) como una de las principales causas de aborto espontáneo de novo. Existe evidencia proveniente de estudios genéticos preimplantatorios en los cuales un número mayor al 50 % de los embriones presentaron aneuploidías⁵⁻⁷. El aborto recurrente puede deberse a una consecución de aneuploidías embrionarias, aunque en la medida que aumenta el número de abortos, disminuye la posibilidad de una causa embrionaria y se incrementa la posibilidad de una causa materna⁸. Por el contrario, si el cariotipo de un material de aborto demuestra una aneuploidía, el pronóstico para un siguiente embarazo es mejor⁹⁻¹⁰. En general se considera que cuanto más temprano sea el aborto, son mayores las posibilidades de que éste se deba a una aneuploidía embrionaria. No se encuentra establecido aún si es necesario realizar cariotipo del material de aborto a todas las pacientes con aborto recurrente, ya que se trata de un estudio relativamente caro, si bien resulta una herramienta útil para confirmar o descartar el posible origen cromosómico y efectuar un pronóstico relativo (es decir, permite aclarar la etiología específica de ese aborto).

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS PARENTALES:

Entre un 2 a 5 % de las parejas con aborto recurrente, uno de los componentes de la pareja presenta alguna anomalía cromosómica estructural balanceada¹¹. De estas, las más frecuentes son las traslocaciones recíprocas balanceadas o las traslocaciones Robertsonianas. En estos casos se puede producir la duplicación o, por el contrario, la deficiencia de segmentos cromosómicos durante la meiosis, dando lugar a traslocaciones no balanceadas en un 5 a 10 % de los casos, que usualmente desencadenan en aborto. Otra anomalía menos frecuente que también puede provocar aborto son las inversiones cromosómicas.

Por este motivo, se recomienda realizar cariotipo en sangre periférica a ambos componentes de una pareja que presenta aborto recurrente (recomendación nivel C para el Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists y para el American Collage of Obstetricians and Gynaecologists)^{12,13}. En caso de diagnosticarse una anomalía de este tipo debe asesorarse a la familia en cuanto a las posibilidades de generar una anomalía no balanceada pudiendo esta detectarse por estudios prenatales o prevenirse a través de diagnóstico genético preimplantación.

2- TRASTORNOS HORMONALES Y METABÓLICOS:

FASE LÚTEA INADECUADA:

La fase lútea inadecuada fue considerada tradicionalmente como una posible causa de aborto recurrente, sosteniendo una incapacidad del cuerpo lúteo para secretar suficiente progesterona que permitiera generar un endometrio apto para el proceso de implantación embrionaria. Posteriormente, esta teoría evolucionó hacia un posible defecto en la maduración folicular y ovocítica que generaba como consecuencia una posterior disfunción en la fase lútea. Sin embargo la asociación entre defecto de fase lútea y aborto recurrente sigue siendo especulativa dado que en más del 50 % de mujeres con ciclos menstruales normales se ha encontrado

histología compatible con fase lútea inadecuada (por definición desfasada en más de dos días) por lo cual no se puede establecer la certeza del diagnóstico de esta patología¹⁴. Por otra parte los trabajos que investigaron la acción de la progesterona (una revisión sistemática de Cochrane y 2 meta-análisis)¹⁵⁻¹⁷ no observaron diferencias en la evolución de los embarazos entre tratadas y no tratadas, incluyendo trabajos con criterios de inclusión no uniformes. De igual forma tampoco se ha establecido como beneficiosa la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) en estas pacientes¹⁸. En consecuencia, ante la falta de un criterio de diagnóstico uniforme y la ausencia de trabajos de investigación controlados que puedan demostrar una asociación entre fase lútea inadecuada y aborto recurrente, no se recomienda la investigación rutinaria de esta patología en el aborto recurrente así como tampoco existe evidencia suficiente de que el soporte con progesterona o hCG en el primer trimestre sea beneficioso en la reducción de la tasa de aborto recurrente.

OVARIOS POLIQUÍSTICOS:

Si bien existen investigaciones que han mostrado una asociación entre aborto recurrente y ovarios poliquísticos de magnitud variable (36-56 %), no existe un consenso en cuanto a la etiología íntima de esta posible asociación dado lo proteiforme del cuadro de poliquistosis y sus asociaciones con otros trastornos metabólicos (hiperinsulinemia, hiperandrogenismo) por lo cual no se ha podido establecer una terapéutica preventiva adecuada para reducir la tasa de abortos en este tipo de pacientes. Si bien no se considera la morfología de ovarios poliquísticos por ecografía en pacientes ovuladoras como predictor de riesgo de aborto, la prevalencia de este tipo de imágenes es mayor en pacientes con aborto recurrente (41 %) que en la población general (22 %)¹⁹. Por lo tanto, este tema, al igual que la asociación de aborto con subfertilidad asociada a niveles de LH elevados²⁰ son factores etiológicos que requieren mayor investigación aún para poder demostrar su real asociación con aborto recurrente así como también la

investigación de insulinoresistencia y su posible tratamiento con metformina.

C- INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO:

De los múltiples posibles desórdenes endocrinos y metabólicos existe una demostrada asociación entre Diabetes tipo 1 (insulinodependiente) mal controlada (esto determinado por los niveles de Hemoglobina glicosilada al momento de la concepción) y aborto²¹. Sin embargo no ha podido demostrarse asociación con otros desórdenes de menor severidad del metabolismo de los carbohidratos. En conclusión no existe recomendación para el estudio rutinario de exámenes de tolerancia a la glucosa dentro del estudio de la pareja con aborto recurrente.

D- DISFUNCIÓN TIROIDEA:

En cuanto a la función tiroidea, la evidencia actual no ha podido establecer una estricta relación causal entre disfunción tiroidea y aborto recurrente²². De hecho, la prevalencia de disfunción tiroidea no es mayor en pacientes que sufren de aborto recurrente en comparación con la población general. Sin embargo se ha hallado un 2 % de pacientes hipotiroideas en abortos de segundo trimestre²³ y dada la alta prevalencia y el bajo costo de su estudio, se considera recomendable estudiar la función tiroidea como evaluación del estado de salud previo al embarazo.

3- FACTOR INFECCIOSO:

El factor infeccioso es otra de las etiologías tradicionales consideradas para aborto recurrente. Si bien numerosos gérmenes como el *Toxoplasma gondii* y los virus de Rubéola, herpes simple, Citomegalovirus (TORCH) y Coxsackie se han asociado a aborto esporádico, al igual que la *Listeria Monocytogenes* a la muerte fetal intrauterina, al día de hoy no existe agente infeccioso probado como causa de aborto recurrente². Existen trabajos que han querido vincular la presencia de *Chlamydia* y *Mycoplasma endocervicales* con aborto recurrente pero con resultados poco concluyentes. Por lo tanto, no se recomienda el

cultivo endocervical ni la serología para estos gérmenes dentro de la rutina de estudio de aborto recurrente, así como tampoco el tratamiento empírico con antibióticos.

Debe tenerse en cuenta que la presencia de vaginosis bacteriana en el primer trimestre de embarazo se ha reportado como factor de riesgo para aborto tardío y parto pretérmino aunque la asociación con abortos del primer trimestre es inconsistente²⁴⁻²⁶. No obstante, en base a una revisión sistemática del Cochrane²⁷ sí se recomienda realizar cultivos para la detección y tratamiento de la vaginosis bacteriana cuando existe historia de parto pretérmino (pero no como rutina en aborto recurrente).

4- ANOMALÍAS DE LA ANATOMÍA PÉLVICA:

A- ANOMALÍAS MULLERIANAS:

La prevalencia de anomalías uterinas reportadas en la población de abortadoras recurrentes varía entre el 1.8 al 37.6 %²⁸ lo cual revela la variabilidad en los criterios y técnicas para diagnosticar este conjunto de anomalías. Un ejemplo de esto es el útero arcuato, una malformación leve, cuya asociación con aborto es controvertida. La prevalencia de anomalías uterinas tiende a ser mayor en aquellas pacientes con abortos tardíos, lo cual se ha vinculado a la frecuente asociación de las malformaciones mullerianas con la incompetencia cervical²⁹. El diagnóstico de este tipo de malformaciones puede realizarse mediante histerosalpingografía, histeroscopia o ecografía transvaginal, siendo el estudio más clásicamente solicitado el primero. Por este motivo se recomienda la realización rutinaria de histerosalpingografía en toda paciente con aborto recurrente para descartar patología uterina, en especial si son tardíos, que puede complementarse con algún otro estudio radiológico o endoscópico según cuál sea la anomalía sospechada.

Existen estudios controlados, no prospectivos, que muestran beneficio de la cirugía en la corrección de anomalías uterinas en subsiguientes embarazos disminuyendo la tasa de abortos y parto pretérmino, especialmente para el caso de úteros bicornes o septados. En este último caso, la

resección histeroscópica del tabique es preferible a la cirugía abdominal debido a su baja morbilidad, permitiendo a su vez la posibilidad de un posterior parto vaginal³⁰.

INCOMPETENCIA ÍSTMICO-CERVICAL:

La incompetencia ístmico cervical es otro factor etiológico habitualmente sobrediagnosticado como causa de aborto del segundo trimestre. Su diagnóstico suele basarse sobre la historia de abortos tardíos precedidos de rotura prematura de membranas con dilatación uterina indolora. Esto puede reconfirmarse mediante el pasaje cervical con bujía Nº 8. Si bien la evaluación por ecografía transvaginal de la longitud cervical constituye un elemento valioso como predictor de parto pretérmino, dos estudios randomizados controlados no pudieron demostrar mejoría significativa en la sobrevida perinatal de pacientes a las que se les practicó cerclaje cervical por acortamiento ecográfico del cuello uterino^{31,32}. Por lo tanto la indicación de cerclaje permanece siendo controvertida, quedando esta reservada al criterio médico en base a los antecedentes de las pacientes y la evaluación de la morbilidad que esta práctica pueda generar.

C- MIOMATOSIS UTERINA:

La asociación entre miomatosis uterina y aborto recurrente también es controvertida. Se ha invocado una fisiopatología vinculada a cambios en la irrigación uteroplacentaria pero esto no ha podido ser demostrado³³. En el caso de mioma submucosos (los más frecuentemente vinculados en esta asociación) la indicación de tratamiento – preferentemente histeroscópico – proviene más por una cuestión de salud ginecológica (son miomas altamente sintomáticos) que por su posible vinculación con el aborto.

5- ESTUDIO DE FACTORES HEMATO-INMUNOLÓGICOS:

La hipótesis de relación entre trastornos inmunes y fallas reproductivas es una teoría atractiva que ha sido sostenida durante largos períodos. En los últimos años, con el mayor conocimiento de ciertos trastornos y el advenimiento de nuevas terapéuticas

para ellos, ha surgido una tendencia al sobrediagnóstico y el consecuente sobretratamiento del factor inmunológico como causa de aborto recurrente. Sin embargo, como se detalla a continuación, existe muy poca evidencia científica que permita soportar la hipótesis inmunológica como causal de aborto recurrente, con la excepción del síndrome antifosfolipídico (tal como reza su estricta definición) y algunas trombofilias.

A- ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS:

Si bien existen trabajos que han vinculado la presencia de anticuerpos antitiroideos con aborto recurrente, un estudio prospectivo reciente demostró que la presencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes eutiroides con historia de aborto recurrente no afecta el resultado del siguiente embarazo³⁴⁻³⁶. A su vez, ningún tratamiento contra estos anticuerpos ha probado ser beneficioso en la terapéutica del aborto recurrente. Por lo tanto el estudio rutinario de anticuerpos antitiroideos no está recomendado en pacientes con aborto recurrente.

B-SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO:

Se define como síndrome antifosfolipídico primario a la asociación entre:

a- Presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (definida como 2 tests positivos entre al menos seis semanas para lupus anticoagulante – LAC – o anticuerpos anticardiolipinas – aCL IgM o IgG – en mediana o alta titulación)

b- Historia de trombosis vascular o pobre resultado obstétrico (lo que puede incluir alguna de las siguientes condiciones:

- Tres o más abortos antes de las 10 semanas
- Una o más muertes de fetos normales luego de 10 semanas
- Uno o más partos pretérminos antes de 34 semanas debidos a preclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria³⁷.

En el caso de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos como consecuencia de trastornos inflamatorios crónicos (ej: Lupus eritematoso sistémico), se trata de

síndrome antifosfolipídico secundario. Los mecanismos por los que los anticuerpos antifosfolipídicos producen aborto o muerte fetal involucran una inhibición de la de la función y diferenciación trofoblástica lo cual degenera en trombosis vascular uteroplacentaria. Investigaciones recientes han determinado que la b2 glicoproteína 1 es el cofactor que requieren tanto el LAC como las aCL para ejercer su efecto deletéreo sobre la función trofoblástica, con una sensibilidad del 98 % aunque con baja sensibilidad para su detección^{38,39}.

La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en la población general es del 2 % mientras que un 15 % de las abortadoras recurrentes presentan esta alteración⁴⁰⁻⁴². En general se lo vincula mayormente con aquellos abortos tardíos o muertes fetales de segundo trimestre, aunque muchos autores recomiendan su evaluación aún en abortos de primer trimestre. Su detección es significativa ya que la tasa de nacidos vivos en pacientes sin intervención farmacológica puede ser no mayor al 10 %⁴³.

Diversas terapéuticas han sido utilizadas para mejorar la sobrevida en los embarazos de este grupo de pacientes incluyendo corticoides, aspirina a bajas dosis, heparina o combinaciones entre estos. Hoy en día ha caído en desuso la terapéutica con corticoides debido a la morbilidad materna y fetal que estos generan, sumado a que la combinación de aspirina con heparina ha demostrado en un metanálisis y en estudios randomizados y controlados^{44,45} (niveles de evidencia Ia y Ib respectivamente) una reducción del 54 a 70% en la prevalencia de pérdida de embarazo de pacientes con síndrome antifosfolipídico. No obstante, debe tenerse en cuenta que aún bajo esta terapéutica se trata de embarazos de alto riesgo aún para aborto, parto pretérmino, preeclampsia y retardo de crecimiento intrauterino.

Respecto del tratamiento médico del aborto recurrente asociado a síndrome antifosfolipídico, una práctica habitual dentro de la comunidad médica suele ser la administración solamente de aspirina sin asociación con heparina. Esta terapéutica es más controvertida ya que en aquel metanálisis mencionado no se demostró un

beneficio significativo para esta práctica, mientras que un estudio randomizado y controlado reciente sí lo demuestra, sin la necesidad de adicionar heparina⁴⁶.

C-FACTORES ALOINMUNES:

La región de antígenos leucocitarios humanos (HLA) está determinada por numerosos genes que pueden influir sobre la reproducción. Se ha sugerido que parejas que presentan un incremento de su histocompatibilidad – comparten numerosos HLA – generarían una respuesta inmune excesiva que derivaría en una mayor tendencia al aborto^{47,48}. Sin embargo esta hipótesis de la incompatibilidad HLA entre parejas, al igual que la ausencia de anticuerpos maternos citotóxicos o bloqueantes no presenta una evidencia científica que la sostenga. Más aún, una revisión sistemática de Cochrane (con nivel de evidencia Ia)⁴⁹ sobre 18 estudios randomizados controlados muestra que las diferentes formas de inmunoterapia (inmunización con leucocitos paternos o de terceros o inmunoglobulinas intravenosa) en pacientes con aborto recurrente de origen inexplicado no han mostrado efecto benéfico contra placebo en la prevención de futuros abortos. El conocimiento incompleto de todos los factores aloinmunes que podrían influir sobre la reproducción hace que por el momento no se hayan podido determinar terapias inmunológicas eficientes en este campo. Por lo tanto, las pruebas para tipificación de HLA y el uso de inmunoterapia no están indicados como rutina en el aborto recurrente de causa no determinada^{1,12,13,47,49}.

D- TROMBOFILIAS HEREDITARIAS:

Existen algunos estudios retrospectivos que vincularon la presencia de algunas trastornos de la coagulación que generan trombosis sistémica (trombofilias como la mutación del factor V Leiden y protrombina, actividad de proteína C, proteína S protrombina y antitrombina III, resistencia a la proteína C activada, lisis de euglobulinas y la hiperhomocisteinemia) con aborto tardío, muerte fetal o complicaciones obstétricas tardías como consecuencia de un proceso trombotico útero-placentario^{50,51}.

Algunos de estos estudios sugieren que las trombofilias son un factor predisponente para aborto recurrente mientras otros autores no han encontrado esa asociación⁵²⁻⁵⁴. Existen 2 estudios en los que se ha encontrado asociación entre la presencia de mutación del factor V Leiden y del gen de la protrombina G20210A con embarazo, siendo esta asociación débil con aborto temprano y fuerte con aborto tardío^{55,56}. Sin embargo, dada la baja frecuencia de esta deficiencia, no se ha podido establecer hasta el momento un estudio randomizado y controlado que permita establecer la posible eficacia de la terapéutica con heparina para este tipo de pacientes, existiendo hasta el momento solo estudios no controlados⁵⁷⁻⁵⁹. A la espera de evidencia consistente, no se justifica aún el screening universal de trombofilias hereditarias en aborto recurrente. Podría justificarse la búsqueda de la mutación de factor V Leiden como etiología de aborto tardío y el uso de heparina en estas pacientes debido al pobre pronóstico que presenta su presencia para un siguiente embarazo^{1,12,13,51,52,55,59}.

6- ABORTO RECURRENTE DE CAUSA DESCONOCIDA:

Como puede observarse, luego de haber realizado su evaluación de rutina (incluyendo cariotipos parentales, estudio de función tiroidea histerosalpingografía o ecografía y tests de anticuerpos antifosfolípidicos) a más del 50 % de los casos de abortos recurrentes no se les encuentra la causa específica. Es importante informar a estas parejas que su pronóstico de viabilidad para un siguiente embarazo es de aproximadamente 70 %^{60,61}. Este pronóstico empeora en la medida que la paciente incrementa su edad o el número de abortos previos. Algunos estudios no randomizados han sugerido que la atención dedicada temprana y el apoyo psicológico podrían ser beneficiosos por algún mecanismo no aclarado.

SÍNTESIS:

Hasta el momento, basándonos en la evidencia científica lograda, podemos decir que existen:

1- **Recomendaciones nivel A** (basadas en evidencia científica consistente proveniente de al menos un estudio controlado y randomizado):

- Solicitar exámenes de anticoagulante lúpico y anticardiolipinas. Ante un resultado positivo y confirmado, 6 a 8 semanas después, la paciente debe ser tratada con heparina y bajas dosis de AAS en su siguiente embarazo.

- La inmunoterapia con leucocitos o inmunoglobulinas endovenosas no son efectivas en la prevención del aborto recurrente.

2- **Recomendaciones nivel B** (basadas en evidencia científica limitada o inconsistente provenientes de estudios no randomizados):

- La asociación entre fase lútea inadecuada y aborto recurrente es controvertida, debiendo su evaluación ser confirmada por biopsia de endometrio. El refuerzo de fase lútea con progesterona es de eficacia no probada

3- **Recomendaciones nivel C** (basada en consensos u opiniones de expertos en base a experiencias clínicas):

- Las parejas con abortos recurrentes deben ser evaluadas para anomalías cromosómicas.

- Las pacientes con aborto recurrente y presencia de tabique uterino deben ser evaluadas por histeroscopia y se recomienda la resección del tabique

- Cultivos para bacterias o virus, determinación de anticuerpos contra agentes infecciosos, pruebas de intolerancia a la glucosa, anticuerpos antitiroideos, antinucleares, tests de antígenos leucocitarios paternos son estudios que no han probado su utilidad y no son recomendados en la evaluación rutinaria de aborto recurrente.

Tomando en cuenta recomendaciones clase A (es decir basadas en numerosos estudios consistentes) se podría plantear el siguiente esquema de estudio según la edad gestacional de las pérdidas de embarazo:

- estudio de cariotipo parental
- estudio de función tiroidea
- estudio de síndrome antifosfolípido
- considerar o descartar causa anatómica

- idealmente, realizar cariotipo de material de aborto para confirmar la probable aneuploidía embrionaria

En caso de abortos tardíos se justificaría también agregar:

- estudio de factor V Leiden

CONCLUSIÓN:

La mejor manera de asesorar a una pareja con aborto recurrente es con la evidencia científica disponible, lo cual ha sido sintetizado en esta guía. Es importante para la pareja conocer el hecho de que incluso cuando la evaluación clínica y de laboratorio sea negativa, tienen un 60-70 % de chance de lograr un embarazo exitoso sin tratamiento. Por ello, no debe intentarse solucionar la ansiedad con estudios y tratamientos innecesarios e injustificados y sí acompañar y asesorar desde el punto de vista médico y psicológico teniendo en cuenta el dolor y la necesidad de tratamiento que se requiere.

Referencias:

- Christiansen O, Nybo Andersen M, Bosch E, Daya S, Delves P, Hviid T, Kuttel W, Laird S, Tin-Chiu Li, Van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-39.
- Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F, editors. *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. London: RCOG Press;1988. p. 9-17.
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541-5.
- 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.
- Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):182-8.
- Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, Gianaroli L, Simpson JL, Ferraretti AP, Kuliev A. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. *Fertil Steril* 2004; 82:292-294
- Rubio C, Pehlivan T, Rodrigo L, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. *Am J Reprod Immunol*. 2005; 53:159-65
- Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996;2:271-93.
- Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300-4.
- 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.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-32.
- ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. *Int J Obstet Gynaecol*. 2002; 78: 179-190
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Guideline N° 17, May 2003.
- Christensen B, Schindler AE. Luteal defect in pregnancy as the cause of habitual abortion. *Zentralbl Gynakol*. 1997;119(10):462-6.
- Karamardian LM, Grimes DA. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1391-8.
- Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:275-80.
- Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progestogen for preventing miscarriage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003511.
- Quenby S, Farquharson RG. Human cho-

- rionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. *Fertil Steril* 1994;62:708–10.
19. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612–15.
 20. Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312:1508–11.
 21. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100–4.
 22. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
 23. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000;107:1471–9.
 24. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295–8.
 25. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575–8.
 26. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999;319:220–3.
 27. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000262.
 28. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161–74.
 29. Acien P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372–6.
 30. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14.
 31. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical incompetent prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:823–9.
 32. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:830–5.
 33. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687–91.
 34. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583–6.
 35. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
 36. Malinowski A, Szpakowski M, Wilczynski J, Oszukowski P, Puchala B, Wlodarczyk B. Antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy wastage and their prognostic value for immunotherapy. *Zentralbl Gynakol* 1994; 116:631–5.
 37. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
 38. Carp H. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:129–135.
 39. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003; 54:409–424.
 40. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF,

- Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369–73.
41. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
42. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, *et al.* Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
43. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
44. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibodypositive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411–17.
45. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipids antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–7.
46. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100:408–13.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Immunological testing and interventions for reproductive failure. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 5, October 2003
48. Ober C, Hyslop T, Elias S, Weitkamp LR, Hauck WW. Human leukocyte antigen matching and fetal loss: results of a 10 year prospective study. *Hum Reprod* 1998; 13:33–8.
49. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000112.
50. Dudding T, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91:700–711
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. *Guideline No. 37; 2004.*
52. Gebhardt G, Hall D. Inherited and acquired thrombophilias and poor pregnancy outcome: should we be treating with heparin? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:501–506.
53. Hohlagschwandther M, Unfried G, Heinze G *et al.* Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003; 79:1141–48
54. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa L, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58–62.
55. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.
56. Kovalsky G, Garcia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:558–63
57. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693–7.
58. Ogueh O, Chen MF, Spurll G, Benjamin A. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:247–53.
59. Robertson L, Wu O, Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:453–458.
60. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387–9.
61. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868–71.