



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS GESTACIONALES RECURRENTES**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

**Autor:** Ana Lucía Castro Ghaddar

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Isabel Ochando Sánchez

## ÍNDICE:

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>14</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
<input type="checkbox"/> DISEÑO.....	15
<input type="checkbox"/> FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	15
<input type="checkbox"/> TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN .....	15
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<input type="checkbox"/> PROCESO DE SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE ESTUDIOS.....	17
<input type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS.....	18
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
HEPARINA / ASPIRINA .....	26
PROGESTÁGENOS .....	29
INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV).....	31
OTROS TRATAMIENTOS .....	33
TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS .....	35
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>38</b>

## **RESUMEN:**

**ANTECEDENTES:** La pérdida gestacional recurrente, o aborto recurrente, se define como la pérdida de dos o más gestaciones, donde el 5% de las mujeres en edad reproductiva se verían afectadas. Los factores de riesgo incluyen anomalías anatómicas, hormonales, cromosómicas, inmunológicas y trombofilias, por lo que representa un reto para la medicina reproductiva, ya que un 50% se queda sin diagnóstico etiológico; sin embargo, las parejas tendrán un 70% de posibilidad de un nacido vivo.

**OBJETIVOS:** El objetivo principal ha sido realizar una revisión sistemática sobre las pérdidas gestacionales recurrentes, intentando establecer las posibles pruebas a realizar y los tratamientos que se considerarían más adecuados para pacientes con este tipo de abortos.

**MÉTODOS:** Se llevo a cabo un análisis crítico de los estudios recuperados mediante revisión sistemática. Los datos se obtuvieron vía internet por la base de datos MEDLINE, a través de PubMed. Se consideró utilizar los descriptores "Abortion, Habitual", "Abortion, Spontaneous" y "Pregnancy" junto a los calificadores "diagnosis", "etiology" y "therapy".

**RESULTADOS:** De las 45 referencias recuperadas tras la búsqueda, se seleccionaron para la revisión un total de 12 artículos al aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

**CONCLUSIONES:** El aborto recurrente representa un problema de diagnóstico y manejo médico ya que la etiología es múltiple y refleja la alteración funcional de varios sistemas. Esto hace que el estudio de las parejas con aborto recurrente deba ser gradual, a fin de no pasar por alto las causas para las que existe un tratamiento preventivo, limitando los costes económicos de dichas exploraciones.

**PALABRAS CLAVE:** Aborto espontáneo; Aborto recurrente; Mujeres; Síndrome antifosfolípido; Anomalías cromosómicas; Malformaciones uterinas.

## **ABSTRACT:**

**BACKGROUND:** Recurrent pregnancy loss, or recurrent miscarriage, is defined as the loss of two or more gestations, where 5% of women of reproductive age would be affected. The risk factors include anatomical, hormonal, chromosomal, immunological and thrombophilic abnormalities, so it represents a challenge for reproductive medicine, as 50% remain undiagnosed aetiologically; however, couples will have a 70% chance of a live birth.

**OBJECTIVES:** The main objective has been to perform a systematic review on recurrent gestational losses, trying to establish the possible evidence to be performed and the treatments that would be considered more appropriate for patients with this type of abortion.

**METHODS:** A critical analysis of the retrieved studies was conducted by systematic review. Data were obtained via the internet from the MEDLINE database, through PubMed. We considered using the descriptors "Abortion, Habitual", "Abortion, Spontaneous" and "Pregnancy" along with the qualifiers "diagnosis", "etiology" and "therapy".

**RESULTS:** From the 45 references retrieved after the search, a total of 12 articles were selected for review by applying the inclusion and exclusion criteria.

**CONCLUSIONS:** Recurrent abortion represents a problem of diagnosis and medical management since the etiology is multiple and reflects the functional alteration of several systems. This means that the study of couples with recurrent abortion must be gradual, in order not to overlook the causes for which there is preventive treatment, limiting the economic costs of such examinations.

**KEY WORDS:** Miscarriage; Recurrent Miscarriage; Women; Antiphospholipid Syndrome; Chromosomal Abnormalities; Uterine Malformations.

## **ABREVIATURAS:**

**hCG** → Gonadotropina coriónica humana

**AR** → Aborto recurrente

**SOPQ** → Síndrome de ovario poliquístico

**NK** → Natural killer

**SAF** → Síndrome antifosfolípido

**aPL** → Anticuerpos antifosfolípidos

**RCOG** → Royal College de Obstetras y Ginecólogos

**ESRHE** → Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología

**ASRM** → Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva

**SAMER** → Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva

**ACOG** → Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

**aCL** → Anticuerpos anticardiopinas

**ab2GP1** → anticuerpos anti-b2-glicoproteína I

**3DUS** → Ultrasonografía pélvica 3D

**array-CGH** → array de hibridación genómica comparativa

**HNF** → Heparina no fraccionada

**HBPM** → Heparina de bajo peso molecular

**FIV** → Fecundación *in vitro*

**ACOD** → Anticoagulantes orales directos

**IGIV** → Inmunoglobulina intravenosa

**HCQ** → Hidroxicloroquina

**DGP** → Diagnóstico genético preimplantación

## ANTECEDENTES:

El aborto es un evento clínicamente reconocido en el 10% de los embarazos, siendo la complicación más frecuente de la gestación durante el primer trimestre<sup>2</sup>, y en otro 20% de los embarazos se manifiesta sólo como una elevación transitoria del nivel de gonadotropina coriónica humana (hCG) antes o cerca de la menstruación, lo que se denomina aborto bioquímico<sup>9</sup> pero sin embargo, este no se menciona en los protocolos de aborto recurrente ya que es un término que va asociado al concepto de fracaso implantatorio.<sup>4</sup>

El aborto recurrente o aborto de repetición (AR) se puede considerar en el momento actual como una enfermedad diferente a la esterilidad y se define como la pérdida espontánea de dos o más gestaciones intrauterinas, consecutivas o no y documentadas por ecografía o examen histopatológico, antes de las 20 semanas de gestación (antes de que el feto haya alcanzado la viabilidad), todas con fetos que pesan 500 g o menos.<sup>1,5</sup>

El AR puede ser primario, si la pareja no ha tenido embarazos viables previos que evolucionen más allá de la semana 20 y cuando existen al menos 2 o 3 abortos, y secundario, si ha existido al menos un embarazo viable previo de más de 20 semanas seguido de 2 o más abortos. Por otro lado, un tercer grupo peor estudiado aún es el tipo terciario, en el cual existen 2 o más abortos no consecutivos con una o más gestaciones de más de 20 semanas.<sup>5,4</sup>

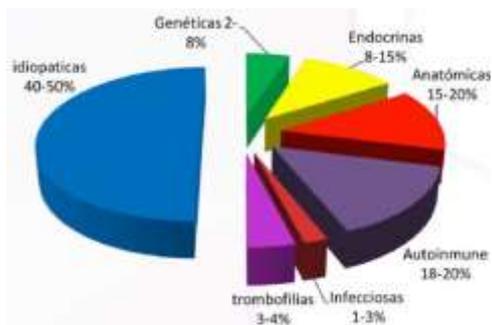
Aunque la incidencia real del AR no está determinada con exactitud por las diferencias conceptuales y de criterios de inclusión o exclusión empleados<sup>1</sup>, el 5% de las parejas en edad reproductiva experimentan dos abortos espontáneos clínicamente consecutivos, y entre 1-3% sufren tres o más abortos.<sup>3</sup> Las parejas con AR tendrán generalmente sólo un 50-60% de éxito global en su siguiente embarazo no tratado, frente al 80% que tendrán aquellas parejas con aborto esporádico.<sup>5</sup>

El riesgo de tener un aborto espontáneo es de un 15%, el cual aumenta a un 26% después de dos pérdidas clínicas, a un 32% después de 3 pérdidas y a un 40% después de cuatro pérdidas de embarazo espontáneas consecutivas.<sup>5</sup>

El número de abortos previos, junto con la edad materna (a mayor edad mayor deterioro de la calidad ovocitaria) constituye el factor predictivo más importante de nuevo aborto. No obstante, cabe destacar que el número de abortos no siempre significa que haya más riesgo de AR, ya que el haber tenido uno o más hijos vivos podría disminuir dicho riesgo en pacientes con 2 o más abortos. Por otro lado, la exposición al tabaco, el consumo de alcohol al día superior al aconsejado o la ingesta de más de 375 mg diarios de cafeína, se asocian a riesgos de aborto. A su vez, existe una clara asociación entre obesidad materna y riesgo de aborto, tanto espontáneo como recurrente. Esto se respalda en la mayor probabilidad de aborto espontáneo que pueden tener las mujeres portadoras de síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), sobre todo aquellas con sobrepeso e insulino-resistencia.<sup>7</sup>

Se ha señalado la resistencia a la insulina como un factor clave detrás del vínculo entre el SOPQ/obesidad y el riesgo de AR, lo que hace que el SOPQ involucre varios factores de confusión que pueden contribuir, individualmente o en combinación, a la trombosis y eventualmente conducir al AR. Por ello la tasa de incidencia entre el SOPQ y el AR sigue siendo incierta debido a su amplia variación en diferentes estudios.<sup>31</sup>

Los mecanismos relacionados con la reproducción humana, además de diversos son muy complejos, por lo que el estudio de cualquier pérdida fetal implica el tener que considerar diversas etiologías.<sup>3</sup> Para muchas parejas, una evaluación detallada no revela siempre una causa precisa, estimándose que casi en el 50% de las pacientes con AR no se logra establecer una etiología, lo cual ha llegado a generar un problema al querer llevar a cabo una intervención terapéutica.<sup>3,2</sup> Se ha visto que los AR sin causa identificada pueden ser debidos a unos niveles elevados de las células Natural Killer (NK) maternas que actúan contra el trofoblasto o en el embrión temprano.<sup>12</sup>



**Figura 1.** Porcentajes causas etiológicas de AR

Es muy probable que la mayoría de los casos de AR sean multifactoriales en cuanto a su etiología, la cual puede deberse a factores endocrinológicos, inmunológicos, infecciosos, etc. y que pueden incluir a la pareja masculina, la pareja femenina y factores o variables embrionarias. (Figura 1)<sup>10</sup>

Sin embargo, las únicas causas aceptadas universalmente son las anomalías cromosómicas, el síndrome antifosfolípido y las anomalías uterinas.<sup>2</sup> La mayoría de los expertos están de acuerdo en que son las más importantes.<sup>10</sup>

**ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS:** La causa más frecuente de aborto es la anomalía genética o cromosómica del embrión. Para que existan pérdidas repetidas sería necesario que alguno de los progenitores fuese portador de alguna alteración cromosómica. En parejas con dos o más AR, la incidencia de estas anomalías varía entre el 3% y 6%.<sup>2</sup> Los resultados del embarazo entre las parejas con una translocación equilibrada son mejores de lo que se podría anticipar, habiendo hasta un 70% de probabilidad de un nacimiento vivo sano sin intervenciones, y siendo el riesgo de tener una descendencia con una alteración cromosómica bajo, generalmente menos del 1%.<sup>9</sup>

**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF):** Es una causa ampliamente aceptada de pérdida recurrente de embarazo preembrionario o embrionario.<sup>16</sup> Es un trastorno del sistema autoinmune caracterizado por el hallazgo de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en sangre, que causa manifestaciones clínicas, desde la pérdida recurrente del embarazo y las complicaciones obstétricas hasta la enfermedad trombótica.<sup>14</sup> Hay pruebas que sugieren que los aPL están asociados con la interrupción de la invasión trofoblástica, la diferenciación y maduración celular y la secreción de hCG. También hay pruebas sustanciales de que los aPL promueven la activación inmunológica, incluida la activación del complemento, en la interfaz materno-fetal, induciendo por consiguiente la

pérdida del embarazo.<sup>16</sup> La trombosis es probablemente la presentación más común del SAF, pero con adecuado tratamiento en la circulación uteroplacentaria sobre el desarrollo fetal y su supervivencia, en más del 70% de los embarazos se logra tener un niño sano. Al estudiar y atender a este tipo de pacientes, debemos agruparlas en tres grupos: pacientes con aPL positivos pero sin trombosis ni antecedentes obstétricos adversos, pacientes con antecedentes obstétricos adversos pero sin trombosis, y pacientes con antecedentes de trombosis.<sup>25</sup>

MALFORMACIONES UTERINAS: Pueden ser congénitas o adquiridas. Las anomalías uterinas que más se han asociado a la pérdida fetal son las anomalías mullerianas de origen congénito, siendo el útero septo la más frecuente y de peor pronóstico.<sup>2</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists establece que después de 3 pérdidas todas las parejas deben ser evaluadas formalmente<sup>5</sup>, sin embargo, esperar a iniciar las exploraciones hasta el tercer aborto no aumenta las posibilidades de detectar una causa determinada responsable del problema. En cualquier caso, hay que tener en cuenta las connotaciones particulares de cada pareja que hacen aconsejable el inicio de las exploraciones en un momento dado.<sup>1,4</sup> Por otro lado, el hecho de que la pareja que consulta haya tenido algún recién nacido vivo entre o antes de los abortos no debe influir para la realización del estudio, ya que no se puede afirmar que esta circunstancia disminuya la probabilidad de volver a abortar.<sup>2</sup>

A priori, las parejas con AR no suelen ser tratadas según las pruebas clínicas más recientes y el tratamiento ineficaz de estas parejas se debe tanto a un diagnóstico insuficiente como a un diagnóstico excesivo, lo que da lugar a pruebas y costos innecesarios.<sup>8</sup>

Cuando una pareja es atendida en la primera consulta por AR, se recomienda tomar una historia detallada respecto a los abortos previos (tipo de aborto, trimestre en el que tuvieron lugar) y los antecedentes médicos,

obstétricos y ginecológicos, de estilo de vida y familiares.<sup>8</sup> La realización de una historia clínica se hace con atención a los antecedentes personales o familiares de trombosis, enfermedad autoinmune o diabetes o enfermedad de la tiroides clínicamente manifiesta, de ambos miembros de la pareja.<sup>9</sup> En la *Tabla 1* se recogen las principales pruebas a realizar.

**TABLA 1:** Pruebas diagnósticas recomendadas en pacientes con AR

Inmunológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombofilia hereditaria:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas de trombofilias heredadas (casos de sospecha)</li> </ul> </li> <li>- Trombofilias adquiridas (SAF):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• aPL</li> <li>• aCL (IgG e IgM)</li> <li>• AL</li> <li>• ab2GPI</li> </ul> </li> <li>- Aloinmunidad:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se deben solicitar pruebas de detección de aloinmunidad</li> </ul> </li> </ul>
Genéticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis genético del tejido del embarazo</li> <li>- Cariotipo de los padres (casos individualizados)</li> <li>- Fragmentación del ADN espermático</li> <li>- DGP (en parejas con traslocaciones de alto riesgo)</li> </ul>
Uterinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ecografía pélvica (evaluar anatomía uterina)</li> <li>- Estudio de la cavidad endometrial</li> <li>- Histerosonografía (HSG → más precisa)</li> <li>- Cervicometría (seriada en AR y sospecha de incompetencia cervical)</li> <li>- RNM (no está indicada)</li> </ul>
Endocrinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detección de diabetes mellitus → HbA1c (indicada en diabetes diagnóstica)</li> <li>- Pruebas de detección de la función tiroidea → T3, T4 y anti TPO (en TSH elevada)</li> <li>- Prolactina sérica (en casos sintomáticos)</li> <li>- Estudios hormonales (casos específicos)</li> <li>- Pruebas básicas de función pituitaria → Hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de folículos (FSH)</li> </ul>
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gram y cultivo de secreción vaginal (vaginitis recurrente)</li> <li>- Biopsia endometrial (sospecha diagnóstica por histeroscopia)</li> <li>- Prueba de Clamidia (IgG en casos sospechosos)</li> <li>- Búsqueda de otras infecciones (sospecha)</li> </ul>

Las pruebas diagnósticas sólo deben realizarse si la prueba puede dar una idea del pronóstico de un paciente individual o si la causa establecida puede ser tratada eficazmente. Muchas de las pruebas diagnósticas disponibles para las parejas con AR no dan información con respecto al pronóstico en un futuro embarazo.<sup>8</sup> Sin embargo, este pronóstico para unos dos tercios de las mujeres con un historial de AR suele ser favorable, incluso sin intervención, resultando un nacimiento vivo. Por lo que una vez diagnosticado el AR, será preciso seguir una estrecha monitorización en embarazos posteriores.<sup>9</sup>

## **TRATAMIENTO**

En más del 50% de las mujeres con AR, no se encuentra ninguna causa subyacente. Esto es frustrante para las parejas, pero también para los médicos y, por tanto, es tentador iniciar un tratamiento empírico. Los tratamientos a menudo se introducen sin evaluar la eficacia, sin embargo, la única manera de mejorar la calidad de la atención es aplicar un enfoque basado en la evidencia. La investigación científica es necesaria para estudiar la eficacia de las nuevas intervenciones, para estudiar las preferencias de los pacientes y evaluar la atención sanitaria y los costes u otros resultados.<sup>8</sup> Para determinados casos puede haber una opción viable, siendo los dos principales tratamientos:

1. La aspirina sola o en combinación con heparina ha sido prescrita en mujeres con AR idiopático con el objetivo de mejorar los resultados de la gestación. Sin embargo, sólo se recomienda su administración en mujeres con síndrome antifosfolípido.<sup>9</sup>

Los mecanismos que se cree que impulsan el éxito de la heparina son varios, incluyendo la capacidad para interferir con la unión de los aPL a las células trofoblásticas, reducir la activación del complemento y promover la invasión de los trofoblastos.<sup>16</sup> Sin embargo, el mecanismo exacto de la forma en que la heparina reduce la pérdida de embarazo aún no se comprende del todo. La heparina, además de prevenir la trombosis y los subsiguientes infartos de placenta por su efecto anticoagulante, también se une a los aPL y los hace biológicamente inactivos. Más recientemente, se demostró que la

activación del sistema del complemento, especialmente los que involucran a C3 y C5, es esencial para la pérdida fetal inducida por aPL. Dado que la activación de la C3 y la C5 promueve el efecto procoagulante de los aPL, la heparina puede aumentar las posibilidades de una implantación satisfactoria del embrión al inhibir dicho efecto.<sup>20</sup>

La función anticoagulante, antitrombótica y de protección del endotelio vascular de la heparina se logró principalmente a través de la inhibición de la actividad de la trombina IIa y el factor de coagulación Xa. Aunque la heparina no puede disolver el coágulo, su función anticoagulante puede prevenir el desarrollo y la recurrencia de trombosis, promoviendo la autólisis del trombo temprano. A su vez, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene un mejor efecto antitrombótico, que reduce la viscosidad de la sangre materna y aumenta la perfusión sanguínea de la placenta; además, es relativamente segura para el feto, ya que no es fácil pasar a través de la placenta.<sup>21</sup>

La aspirina es eficaz para reducir el riesgo de preeclampsia y por lo tanto es ventajoso en el SAF y el embarazo, donde habrá un riesgo de esta.<sup>14</sup> Es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria para reducir la producción de prostaglandinas, lo cual puede disminuir la tendencia a la trombosis en las pacientes, beneficiando la implantación del embrión y reduciendo probabilidad de AR.<sup>21</sup>

2. La suplementación con progesterona se ha propuesto como tratamiento para AR. En general, parece ser beneficiosa basándose en los datos actuales, pero es difícil recomendar cuándo iniciar el tratamiento y qué ruta de preparación específica y dosis utilizar. Los gestágenos son útiles en los casos en que el aborto se debe a una insuficiencia lútea, pero pueden resultar peligrosos si su administración se prolonga y actúa sobre el embrión.<sup>6</sup> La progesterona tiene una acción inmunomoduladora que induce un cambio protector del embarazo, pasando de las citocinas citotóxicas Th1 proinflamatorias a una respuesta antiinflamatoria más favorable y menos citotóxica de las citocinas Th2, que fomenta la progresión del embarazo; este cambio también fomenta una población de células NK más favorable con una

reducción de las células NK periféricas, lo que se vincula a la disminución de la actividad citotóxica y a la continuación del embarazo.<sup>18</sup>

También se podría destacar el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) para mejorar el éxito de la FIV, ya que se ha visto que su uso se asocia a un incremento significativo de la tasa de implantación y también de las tasas de embarazos y nacimientos; por lo que podría ser un tratamiento útil en las mujeres con múltiples fracasos de FIV.<sup>12</sup> Sin embargo, no mejorarían las tasas de nacimientos en pacientes con AR asociado al SAF, y su uso podría provocar un mayor riesgo de hipertensión y diabetes gestacional.<sup>6</sup>

El mecanismo subyacente podría estar asociado con la neutralización de autoanticuerpos en el sistema circulatorio, inhibición de las células NK, atenuación de citotoxicidad mediada por el complemento y la liberación de linfocitos T reguladores.<sup>19</sup>

A su vez, es importante seguir unos consejos de salud, tales como la ingesta de ácido fólico, la restricción de la ingesta de café, dejar de fumar y beber alcohol, y consejos sobre el estilo de vida y/o medidas dietéticas en casos de sobrepeso, siendo estos parte de los tratamientos básicos establecidos generalmente de AR.<sup>8</sup>

## **OBJETIVO:**

El objetivo principal de este trabajo ha sido realizar una revisión sistemática de la literatura científica disponible relacionada con las pérdidas gestacionales recurrentes, intentando establecer así las posibles pruebas a realizar y los tratamientos que se considerarían más adecuados para pacientes con este tipo de abortos. También se ha querido hacer un balance sobre los actuales conocimientos sobre la etiología, diagnóstico y manejo del aborto recurrente, así como la repercusión en la pareja que sufre de subfertilidad por esta causa.



## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

- **DISEÑO**

Se ha realizado una revisión sistemática de los artículos recuperados de la búsqueda bibliográfica sobre el manejo de los abortos recurrentes para un posterior análisis y estudio de los mismos.

- **FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS**

Para realizar la búsqueda y obtener la información, se utilizó principalmente la base de datos de MEDLINE, a través de la vía PubMed. Además, se han consultado algunas páginas web como la de la Sociedad Española de Fertilidad.

- **TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Se elaboró una ecuación de búsqueda compuesta por una serie de palabras clave con relación al tema elegido. Estas palabras se seleccionaron a través de la página del DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud) y permiten centrar la búsqueda en un concepto determinado evitando palabras semejantes con diferentes significados. Los términos elegidos fueron "Abortion, Habitual", "Abortion, Spontaneous" y "Pregnancy", y se emplearon tanto como descriptores como palabras clave dentro de los títulos o resúmenes de los artículos encontrados. Junto a ellos se emplearon como subtítulos del descriptor "Abortion, Habitual" los calificadores "diagnosis", "etiology" y "therapy".

Además, se aplicaron una serie de criterios de selección para así obtener estudios más específicos a la información requerida: la población estudiada debían ser mujeres adultas de entre 19 y 44 años; los artículos debían estar en inglés o español para estudiarlos en profundidad y comprendidos en el periodo de "2010/01/01" a "2020/04/01" para obtener los datos más actuales; además debía ser posible la obtención del texto completo. En cuanto al

diseño, se incluyeron guías prácticas, metaanálisis y revisiones sistemáticas recientes.

La ecuación finalmente obtenida y utilizada en MEDLINE (vía PubMed) tras aplicar los descriptores fue:

**(((((("Abortion, Habitual/diagnosis"[Title/Abstract] OR "Abortion, Habitual/etiology"[Title/Abstract] OR "Abortion, Habitual/therapy"[Title/Abstract])) OR (( "Abortion, Habitual/diagnosis"[Mesh] OR "Abortion, Habitual/etiology"[Mesh] OR "Abortion, Habitual/therapy"[Mesh] ))) AND ((("Abortion, Spontaneous"[Title/Abstract]) OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh])) AND ((("Pregnancy"[Title/Abstract]) OR "Pregnancy"[Mesh]))**

Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Review; Practice Guideline; Publication date from 2010/01/01 to 2020/04/01; Humans; English; Spanish; Female; Adult: 19-44 years

La última búsqueda fue realizada en el mes de mayo de 2020. En un primer cribado se analizaron los títulos y resúmenes. Los artículos encontrados que no cumplían con los criterios descritos fueron descartados inicialmente; mientras que los seleccionados se analizaron en profundidad para un segundo cribado.

Se quiso obtener el mayor número posible de estudios que resultaran útiles para la elaboración del trabajo, por lo que para ello también se empleó una búsqueda manual.

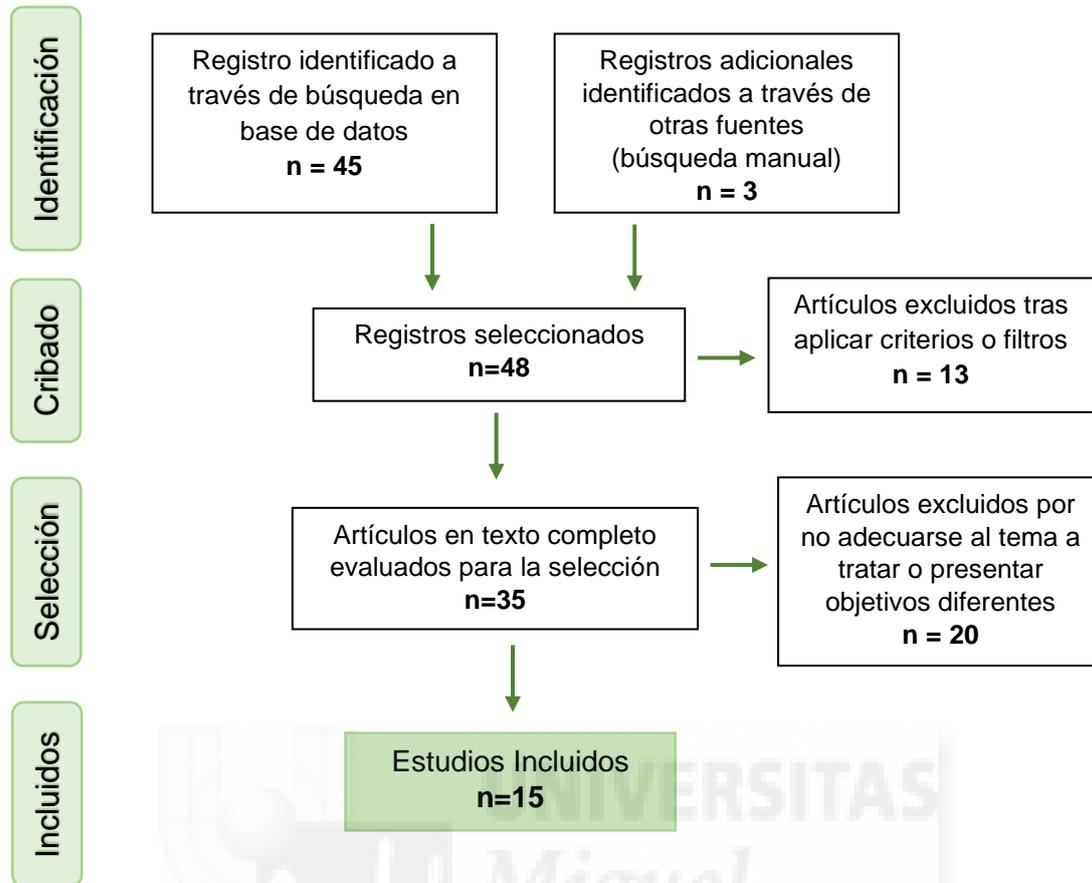
## RESULTADOS:

- **PROCESO DE SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE ESTUDIOS**

Tras la aplicación de la ecuación de búsqueda formulada anteriormente, se consiguieron obtener 45 artículos, todos a través de MEDLINE (vía PubMed). Después de un primer análisis fueron descartados 13 (28,89%) artículos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, por lo que fue posible seleccionar un total de 32 (71,11%) documentos.

En un segundo análisis de los 32 estudios, se examinó cada uno de ellos en profundidad y se descartaron 20 (62,5%), ya que, aun tratando del tema en cuestión, no se adecuaban totalmente a nuestro objetivo principal de estudio, por lo que seleccionamos finalmente 12 (37,5%) artículos para la revisión sistemática al cumplir todos los criterios establecidos, tal y como se puede observar en el diagrama de flujo de la Figura 2.

Con estos 12 artículos ya se podía proceder a su análisis crítico, sin embargo, con el objetivo de poder ampliar la posibilidad de obtener más datos, se llevó a cabo una búsqueda manual a través de otras bases de datos, consiguiendo así 3 documentos más, los cuales deberían cumplir los mismos criterios de inclusión y aportar información relevante a nuestro estudio.



**Figura 2.** Identificación y selección de estudios

- **DESCRIPCIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS**

Los artículos obtenidos se encuentran publicados en el periodo entre 2009 y 2019, siendo los años con más publicaciones el 2016 y 2018, con tres cada una (40%), seguido de 2010, 2014 y 2019 con dos cada una (40%), y de 2009, 2011 y 2017 con una cada uno (20%). Los estudios analizados fueron principalmente revisiones sistemáticas (53,33%), aunque también se contó con algún metaanálisis (33,33%) y guía clínica (13,33%).

Las principales características de cada estudio se recogen a continuación en la *Tabla 2*.

**Tabla 2.** Características principales de los estudios conseguidos en la búsqueda sistemática sobre las pérdidas gestacionales recurrentes.

ARTÍCULO	AUTOR/FECHA	DISEÑO	OBJETIVO	RESULTADOS/CONCLUSIONES
<b>Recurrent Miscarriage; Clinical Practice</b>	D. Ware Branch, M.D., et al. Octubre 2010	Revisión sistemática	Presentar las pruebas que respaldan diversas estrategias en AR y recomendaciones clínicas.	Las parejas deben ser informadas de que faltan buenas pruebas que apoyen varias intervenciones de uso común para el AR.
<b>A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent Pregnancy loss in women with inherited thrombophilia</b>	Leslie Skeith, Marc Carrier, et al. Marzo 2016	Metaanálisis	Comparación del uso de HBPM con su ausencia en mujeres con trombofilia hereditaria y AR.	No hubo diferencias en la prevención de la pérdida de embarazos con HBPM en comparación con su ausencia en mujeres con trombofilia hereditaria y AR.
<b>A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child</b>	Deirdre M. Green, Keelin O'Donoghue Abril 2019	Revisión sistemática	Evitar la investigación excesiva y el tratamiento empírico, haciendo mayor hincapié en el apoyo psicológico y la modificación de los factores de riesgo en el AR.	Los cuidados de apoyo y la modificación de los factores de riesgo se han sugerido como los factores más eficaces en la gestión del AR.
<b>Antiphospholipid syndrome in obstetrics</b>	M. Kemp, W. Thomas 2018	Revisión sistemática	Abordar las manifestaciones clínicas comunes del embarazo relacionadas con complicaciones del SAF, junto con el diagnóstico y manejo.	En estos pacientes la planificación debe ser una preconcepción referida para permitir una evaluación completa y asesoramiento sobre futuros embarazos.
<b>Antithrombotic treatment for Recurrent Pregnancy loss?</b>	I.A. Greer 2011	Revisión sistemática	Evaluar la intervención antitrombótica en el AR.	La intervención antitrombótica no debe ser recomendada para el AR idiopático, pero puede haber grupos específicos que podrían beneficiarse y donde se requieren más pruebas.
<b>Recurrent Pregnancy Loss: Generally accepted causes and their management</b>	JENNIFER KAISER, MA, D. WARE BRANCH Septiembre 2016	Revisión Sistemática	Abarcar las causas aceptadas de AR y proporcionar estrategias de diagnóstico y tratamiento para los pacientes dentro de las categorías mencionadas.	Los factores más aceptados que contribuyen al AR son las malformaciones uterinas, el SAF y las anomalías del cariotipo parenteral, y sus opciones de tratamiento van desde las controvertidas hasta las no probadas.

<b>Interdisciplinary exchange of ideas: progestagens for autoimmunity, biologics for pregnancy complications</b>	Abraham Tsur, Grant C. Hughes, et al. Diciembre 2014	Revisión sistemática	Hacer un balance sobre los posibles efectos de los progestágenos en el AR.	La mejor comprensión de las acciones de la progesterona durante un embarazo saludable podría identificar las vías inflamatorias en el AR, susceptibles de ser abordadas por los inmunomoduladores existentes.
<b>Recurrent Spontaneous Miscarriage Is Still a Challenging Diagnostic and Therapeutic Quagmire</b>	Michael F.E. Diejomaoh Noviembre 2014	Revisión sistemática	Cubrir las diversas modalidades disponibles de terapia del AR; además de las áreas del papel de las células NK, el manejo del AR idiopático y la necesidad de estudios mejor planificados.	Hay una necesidad más grande de estudios controlados para establecer una base para la etiología, el diagnóstico y el tratamiento del AR, cuya definición debe ser estandarizada en los estudios.
<b>The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis</b>	Si-Wei Wang, Song-Yang Zhong, et al. 2016	Metaanálisis	Investigar el efecto de la inmunoterapia pasiva utilizando IGIV en el AR idiopático.	El tratamiento con IGIV no beneficia a los pacientes de AR primario; el efecto general de la IVIG en los pacientes con AR o en mujeres con AR secundario, aún no es concluyente.
<b>Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression</b>	Anselm Mak, Mike W.-L. Cheung, et al. Diciembre 2009	Metaanálisis	La combinación de heparina y aspirina se consideraba la "terapia estándar" para pacientes con AR y aPL positivos para mejorar los nacimientos vivos; por lo que se evaluó si esta combinación funciona mejor que la aspirina sola.	La combinación de heparina y aspirina es superior a la aspirina sola para lograr más nacimientos vivos en pacientes con anticuerpos positivos de SAF y AR.
<b>Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a metaanalysis of randomized controlled trials</b>	Lu Chang, Liu Yong & Jiang Hai-Li Noviembre 2017	Metaanálisis	Evaluar la eficacia de la aspirina, la heparina, o ambas, en el tratamiento del AR en mujeres con SAF.	Se puede lograr una mejora de los resultados de embarazo en las mujeres con AR y SAF mediante estrategias de tratamiento que combinen una dosis baja de aspirina con heparina o heparina sola. La aspirina sola, por el contrario, parecía inferior a otros tratamientos.

<p><b>Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial</b></p>	<p>Mary D. Stephenson, William H. Kutteh, et al. Julio 2010</p>	<p>Meta-análisis</p>	<p>El AR idiopático puede estar asociado a una respuesta inmunológica materna anormal. La IGIV se ha estudiado en ensayos controlados aleatorios con resultados contradictorios.</p>	<p>Se evaluó la IGIV en mujeres con AR secundario idiopático; no se encontró ningún beneficio del tratamiento. Se combinaron los resultados del estudio con dos ECA anteriores, lo que tampoco mostró ningún efecto significativo de la IGIV.</p>
<p><b>ESHRE guideline: recurrent Pregnancy loss</b></p>	<p>Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, et al. 2018</p>	<p>Guía Clínica</p>	<p>Proporcionar consejos sobre las mejores prácticas en AR, basadas en la evidencia disponible. Además, se proporciona una lista de recomendaciones de investigación para estimular la realización de más estudios.</p>	<p>La práctica basada en la evidencia en AR no es todavía factible ya que faltan estudios. La guía expone las áreas en las que se necesita más investigación. Mientras, las guías se proporcionan para apoyar a los clínicos en la práctica rutinaria.</p>
<p><b>Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (F.A.S.G.O) Consenso: Aborto Recurrente</b></p>	<p>Dr Fabian Lorenzo, Dra. Idelma Serpa, et al. 2018</p>	<p>Guía Clínica</p>	<p>Ofrecer una visión práctica del diagnóstico y tratamiento que se debe plantear en mujeres con AR según su etiología.</p>	<p>El AR es un problema reproductivo multifactorial y afecta a una población muy heterogénea. En principio, los estudios de AR deben enfocarse en la búsqueda de factores de riesgo como los relacionados con la edad.</p>
<p><b>Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines</b></p>	<p>Angelos Youssef, Nathalie Vermeulen, et al. 2019</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Las investigaciones y los tratamientos del AR difieren internacionalmente, por lo que se examinan las similitudes y diferencias entre las pautas internacionales.</p>	<p>Se ha intentado explicar algunas diferencias basadas en el tiempo y el método de elaboración, y en la falta de pruebas de apoyo, a la hora de establecer investigaciones y opciones de tratamiento. Hoy en día hay cada vez más de pruebas y terapias pero se aconseja hacer uso sólo de las basadas en la evidencia.</p>

## *DISCUSIÓN:*

La pérdida gestacional recurrente es un término cuya definición es controvertida y difiere internacionalmente entre las distintas sociedades, siendo todavía objeto de debate y tratándose de un problema reproductivo heterogéneo asociado a múltiples factores etiológicos.<sup>6,28</sup>

Clásicamente, la Organización Mundial de la Salud lo ha determinado como la presencia de tres o más abortos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación, cada una con un feto menor de 500 g de peso. Por su parte, el Royal College de Obstetras y Ginecólogos (RCOG), y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE) se refieren a esta entidad como la existencia de tres o más abortos consecutivos antes de las 24 semanas de gestación (donde todas las pérdidas han sido confirmadas como pérdidas intrauterinas); sin embargo, la ESHRE publicó en noviembre de 2017 una guía sobre la pérdida recurrente del embarazo donde la define como la pérdida de dos o más embarazos antes de las 10 semanas de gestación. La Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM), lo describe como la presencia de dos o más pérdidas del embarazo consecutivas, documentadas por ecografía o examen histopatológico. Para la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER) se considera la pérdida de tres embarazos intrauterinos, clínicos (saco gestacional con o sin embrión visible por ecografía de las 5-6 semanas).<sup>6,28</sup>

La definición que se utiliza actualmente es la del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)<sup>6</sup>, el cual define el aborto recurrente como dos o más abortos consecutivos.<sup>24</sup> Sin embargo, las directrices recientes subrayan la necesidad de que se sigan realizando investigaciones científicas sobre el efecto de varias definiciones de pérdida recurrente de embarazo sobre el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.<sup>13</sup> Se han dado diferentes edades gestacionales y diferentes números de abortos previos, por lo que estas discrepancias y la falta de uniformidad universal en la definición de AR crean dificultades para los investigadores y clínicos en la evaluación comparativa de los resultados de sus investigaciones y en la atención al paciente.<sup>18</sup>

Para establecer un diagnóstico, el principal criterio de valoración es el resultado reproductivo de cada mujer, a saber: nacimiento vivo, aborto espontáneo, embarazo ectópico, nacimiento de un mortinato, interrupción del embarazo e incapacidad para concebir. Criterios secundarios incluyen características maternas, investigaciones médicas realizadas y terapias iniciadas a partir de la visita a la clínica.<sup>13</sup>

Las herramientas diagnósticas a emplear en el inicio del estudio de una paciente con AR abarcan un gran espectro debido al extenso número de trastornos que podrían estar implicados. De esta forma y teniendo en cuenta las principales causas, la historia médica y familiar podría utilizarse para adaptar las investigaciones diagnósticas en el AR, basando el pronóstico en el número de pérdidas de embarazos anteriores y la edad de la mujer.<sup>26</sup>

El diagnóstico del SAF depende de que se demuestre un aPL significativo de dos pruebas positivas con un intervalo de al menos 12 semanas de diferencia con la morbilidad trombótica o relacionada con el embarazo y de que el paciente cumpla con los criterios clínicos y de laboratorio<sup>14,18</sup> ya que pueden producirse resultados transitoriamente positivos<sup>16</sup> para el anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG y/o IgM en un título medio o alto, por lo que, en algunos pacientes, pueden requerirse varias pruebas antes de que se haga un diagnóstico definitivo.<sup>18</sup> La mayoría de los expertos aconsejan también realizar pruebas de anticuerpos anti-b2-glicoproteína I (ab2GP1), de acuerdo con criterios internacionales.<sup>16</sup>

También se ha hecho común el examen de pacientes con AR para trombofilias, aunque no se sabe con certeza si este examen está justificado<sup>9</sup>, ya que limita significativamente el beneficio de la prueba en estas pacientes.<sup>11</sup> La detección de trombofilias hereditarias en mujeres con problemas de coagulación o antecedentes familiares de trombofilia incluye la detección de antitrombina III, factor V Leiden, protrombina G20210A, proteína C y proteína S, así como de polimorfismos MTHFR C-677T; estas pruebas deben realizarse antes del

embarazo debido a los cambios fisiológicos en algunas de estas trombofilias durante el embarazo.<sup>18</sup>

Cabe señalar que según la prueba de laboratorio que se utilice, los anticoagulantes pueden afectar al anticoagulante lúpico (pero no al aCL o ab2GP1) y por ello es importante discutir con el laboratorio de hematología que realiza las pruebas si el paciente está tomando anticoagulantes. Sin embargo, la aspirina no afectaría a la pantalla de aPL.<sup>14</sup>

El diagnóstico de las malformaciones uterinas se justifica principalmente por ecografía transvaginal. La ultrasonografía pélvica 3D (3DUS) y/o histerosalpingografía, la sonohisterografía con infusión salina o las imágenes de resonancia magnética pueden ser útiles como pruebas de detección iniciales. Sin embargo, una combinación de 3DUS, histeroscopia y laparoscopia son necesarias para confirmar el diagnóstico de anomalías uterinas y desórdenes ováricos en determinadas circunstancias.<sup>18</sup>

Comparado con la sonohisterografía 2D y la histerosalpingografía, 3DUS y la resonancia magnética proporcionan muy buena información sobre el contorno externo y la cavidad del útero, y los estudios de comparación encuentran poca diferencia entre las dos modalidades en términos de precisión del diagnóstico. A su vez, comparado con la resonancia magnética, 3DUS tiene las ventajas de ser menos caro y mejor tolerado por los pacientes. Por su parte, la sonohisterografía radicaría en una mejor visualización de las adherencias intrauterinas o pólipos.<sup>16</sup>

Para el diagnóstico de anomalías cromosómicas, de manera principal se realiza el análisis del tejido de los restos abortivos, que puede proporcionar una razón para la pérdida particular del embarazo, pero no necesariamente explica el AR en la pareja. Una de las directrices del RCOG recomienda comenzar con este análisis en la tercera y subsiguientes pérdidas de embarazo consecutivas.<sup>30</sup> El estudio de las anomalías cromosómicas de estos tejidos en pacientes con un primer aborto ha demostrado que su incidencia es similar a lo que se ha observado en pacientes con AR (50-60%), sin embargo, en pacientes de más de

35 años la incidencia de alteraciones cromosómicas es mayor. El estudio genético del material abortivo nos permite orientar mejor el diagnóstico de estas parejas.<sup>1</sup> Sin embargo, este análisis por cariotipo tiene la limitación de fallo del cultivo tisular y el hecho de que no distingue entre la contaminación materna en el momento de la extracción y un feto normal. Es entonces cuando se recomienda el array-CGH, ya que es una técnica que no tiene las limitaciones del cariotipo al eliminar la necesidad de cultivos.<sup>28</sup>

En consiguiente, el análisis del cariotipo de los padres se puede realizar para detectar anomalías cromosómicas cuando existen alteraciones en el cariotipo fetal o array-CGH, que podrían aumentar las posibilidades de experimentar un AR. La ESHRE determina que no debe realizarse de forma rutinaria, sino que podría llevarse a cabo tras una evaluación individual del riesgo. Del mismo modo, el RCOG recomienda realizar el cariotipo parental sólo en caso de que se encuentre una anomalía cromosómica estructural desequilibrada.<sup>30</sup>

Otros posibles enfoques para el diagnóstico de AR, podría ser un examen de la tiroides, mediante la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y los anticuerpos de peroxidasa de la tiroides (TPO), además del seguimiento de los niveles anormales de estos por pruebas de tiroxina (T4).<sup>26</sup>

Por el lado contrario, no se recomiendan por no existir evidencia de asociación con el AR ni mejora en el pronóstico reproductivo, la determinación de marcadores como los anticuerpos antinucleares, las células NK uterinas, los anticuerpos antipaternales o los anticuerpos antiHY. La determinación de los niveles de vitamina D tampoco se recomienda, dado que no se ha encontrado una asociación clara con el AR, ni los suplementos con vitamina D han demostrado mejorar el pronóstico reproductivo de estas pacientes.<sup>27</sup>

De igual manera, la evaluación del SOPQ, la determinación de insulina y glucosa en ayunas (dado que una diabetes subclínica o bien controlada no se ha asociado a un mayor riesgo de pérdida gestacional), pruebas de prolactina en ausencia de síntomas clínicos de hiperprolactinemia, pruebas de reserva ovárica, pruebas de insuficiencia de la fase lútea o pruebas de andrógenos,

tampoco estarían recomendadas para mejorar el pronóstico del próximo embarazo.<sup>26,27</sup>

Cuando el tratamiento comienza antes del embarazo, la pareja debe ser informada plenamente sobre el resultado de las investigaciones, el plan de tratamiento a seguir y el resultado de dicho tratamiento. Se debe proporcionar y mantener un fuerte apoyo psicológico y un cuidado emocional durante toda la consulta y durante todo el embarazo.<sup>18</sup>

## **HEPARINA / ASPIRINA**

El tratamiento recomendado actualmente para las mujeres con AR positivo diagnosticadas con SAF y sin antecedentes de trombosis es la heparina no fraccionada (HNF) profiláctica o en dosis intermedias, o la HBPM profiláctica, en combinación con una dosis baja de aspirina. Esta combinación sugirió una reducción del 50% en la pérdida del embarazo en comparación con la aspirina sola. Aun así, el más reciente Boletín Práctico del ACOG reconoce que para las mujeres con SAF sin un evento trombótico previo, "la vigilancia clínica de la heparina profiláctica" puede ser utilizada en el período previo al parto, aunque que "las dosis profilácticas de heparina y aspirina durante el embarazo deben ser consideradas".<sup>16</sup> Por este motivo, se reconoce que los recientes ensayos han planteado preguntas sobre la necesidad de la heparina en mujeres sin antecedentes de trombosis.<sup>9</sup>

Entre las mujeres con AR y pruebas de aPL repetidamente positivas, se mostró una mejora en las tasas de nacidos vivos con el uso de dosis profilácticas de HNF y dosis bajas de aspirina, en comparación con aspirina sola.<sup>9</sup> Sin embargo, algunos clínicos han recomendado el tratamiento de heparina y aspirina en mujeres con pruebas equívocas de aPL, incluyendo pacientes con pruebas positivas en una sola ocasión o que se presentan en el rango bajo positivo. En tales casos, los médicos se enfrentan a la difícil decisión sobre si la heparina y la aspirina como "tratamiento" es una alternativa razonable a pesar de la falta de pruebas de eficacia para dichos casos.<sup>16</sup>

En cuanto a mujeres con AR y trombofilia hereditaria, la dosis profiláctica de HBPM (con o sin aspirina) no redujo el riesgo de pérdida de embarazo ni se han visto pruebas de un efecto beneficioso en la prevención de la pérdida de embarazos futuros, en comparación con ningún tratamiento o con la aspirina sola.<sup>11</sup> Así pues, un estudio más reciente realizado por Viser y otros afirma que no existe dicha diferencia significativa en la tasa de nacidos vivos en estas pacientes que han sido tratadas con aspirina y HBPM o con aspirina sola.

Sin embargo, otros estudios han indicado que la heparina sí que puede mejorar la tasa de nacidos vivos en mujeres con AR y trombofilia hereditaria, ya que estas tienen un mayor riesgo de tromboembolia venosa, lo que sugiere que la aspirina y/o heparina deberían ser útiles en su tratamiento.<sup>18</sup> Aun así, existe el potencial de efectos secundarios adversos y un costo significativo de la HBPM.<sup>11</sup>

En lo referente a las diferentes dosis de HBPM en pacientes con trombofilia y el resultado del embarazo, se sugirió un posible efecto beneficioso de la HBPM con una tasa de nacimientos vivos del 84% con 40 mg de enoxaparina frente a un 78% con 80 mg de enoxaparina, comparado con controles históricos. Así pues, el beneficio de HBPM no pudo ser concluido.<sup>15</sup>

Es necesario recalcar que las pacientes con SAF y trombosis previas deben tener un plan claro sobre la dosis de HBPM que se utilizará en el embarazo, dependiendo de la historia trombótica. Esto debe ser discutido con un hematólogo antes de la concepción y se debe hacer un plan para la anticoagulación de la paciente y el cambio a HBPM.<sup>14</sup> Estos datos de alta calidad para apoyar el uso de dosis profilácticas de HBPM y aspirina para prevenir la pérdida del embarazo o las complicaciones placentarias en el SAF son sorprendentemente limitados, lo que justifica la realización de más ensayos aleatorios.<sup>11</sup>

Respecto a las mujeres con AR idiopático, Kaandorp y otros compararon la aspirina en bajas dosis con una HBPM, *nadroparina*, y la aspirina en bajas dosis sola, con placebo. Esta combinación no mejoró las tasas de natalidad en comparación con el placebo en estas mujeres.<sup>15</sup> En ensayos recientes en los que participaron mujeres con AR idiopático, tampoco se mostró ninguna mejora en las tasas de nacidos vivos con el uso de dosis bajas de aspirina sola o HBPM y

aspirina en dosis bajas. Por lo tanto, este enfoque no se recomienda fuera de los ensayos clínicos.<sup>9</sup>

El tratamiento con heparina y aspirina (en dosis bajas 81-100 mg<sup>21</sup>) debe iniciarse tan pronto como la prueba de embarazo es positiva y continuar durante el embarazo. La aspirina debe interrumpirse a las 35 semanas de gestación debido a algunos efectos neonatales adversos, y no debe administrarse heparina durante el parto y las operaciones obstétricas quirúrgicas debido al riesgo de hemorragia.<sup>18</sup> En una revisión sistemática de la seguridad de la HBPM en el embarazo, la tasa de éxito en el embarazo en aquellos que reciben HBPM por AR fue superior al 85%.

El aumento del uso de la HBPM debido a las afirmaciones de sus posibles ventajas sobre la HNF se debe a que la HBPM se asocia con una menor trombocitopenia y un menor riesgo de osteoporosis inducido por la heparina<sup>18</sup>, además de una mayor facilidad de más ensayos sobre el uso de la HBPM.<sup>20</sup>

Cabe señalar que muchas unidades de reproducción asistida utilizan ahora HBPM pragmáticamente, después de la transferencia de embriones debido a posibles efectos beneficiosos, que podrían mejorar las tasas de éxito. Esto se basa en la plausibilidad biológica extrapolada mayormente de estudios *in vitro* sobre el trofoblasto. Por ello, hay necesidad de ensayos controlados aleatorios de tratamiento antitrombótico para examinar el efecto de intervención antes del proceso de implantación. Estudios iniciales en mujeres con fallos de implantación recurrentes que se someten a FIV han sugerido un posible beneficio de la HBPM.<sup>15</sup>

Por lo general, esta estrategia se ha convertido en el tratamiento estándar para el AR por SAF.<sup>9</sup> Hay datos que informan de que una combinación de aspirina en bajas dosis (75 mg) y HNF en pacientes con AR en el primer trimestre y SAF redujo la tasa de abortos espontáneos en un 54%;<sup>14</sup> otros informaron de una tasa de nacidos vivos del 74% en los pacientes tratados con heparina y aspirina, en comparación con 56% en los pacientes tratados con aspirina sola.<sup>18</sup> Sin embargo, ensayos aleatorios más recientes en los que participaron mujeres

con este síndrome no mostraron mejoras significativas en la tasa de nacidos vivos con el uso de dosis profilácticas de HBPM y aspirina, en comparación con la aspirina sola. Así pues, la función de este tratamiento específicamente para la prevención del aborto recurrente sigue siendo *controvertido*.<sup>9</sup>

También cabría destacar que el uso de rivaroxabán se examinó en un ensayo del SAF en mujeres con antecedentes de tromboembolismo venoso con resultados que sugieren que podría ser potencialmente eficaz en estas pacientes. Esto plantea la importancia de tener presente que actualmente los anticoagulantes orales directos (ACOD) no están autorizados en el embarazo ni en la lactancia y que se desconoce su seguridad por la preocupación que suscita la teratogenicidad. Las recomendaciones actuales son que los pacientes que toman ACOD deben comenzar a tomar HBPM antes de la concepción.

Del mismo modo, mujeres que toman warfarina por una trombosis previa, deberían cambiarse a HBPM antes de las seis semanas de gestación para evitar los efectos teratogénicos de los ACOD.<sup>14</sup>

## **PROGESTÁGENOS**

La terapia con progestágenos está indicada especialmente en el AR idiopático; se ha utilizado como un enfoque para prevenir el trabajo de parto prematuro y la pérdida recurrente del embarazo, causas que se asocian con la inflamación anormal, por lo que pueden ser capaces de mantener un embarazo saludable a través de sus acciones endocrinas, inmunomoduladoras y efectos antiinflamatorios. De esta manera la capacidad del progestágeno para prevenir el AR surge tanto del efecto de la hormona en el útero que lleva a una implantación exitosa como de la modulación inmunológica.<sup>17</sup>

Un metaanálisis realizado por Haas y Ramsey no confirmó ninguna función positiva de la progesterona en los abortos espontáneos, sin embargo otro análisis de subgrupos de mujeres con AR demostró que el tratamiento con progesterona se asociaba positivamente con una reducción significativa de la tasa de abortos en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento.<sup>18</sup> A pesar de ello, todos los ensayos incluidos utilizaron progestágenos sintéticos

en lugar de progesterona en sí,<sup>17</sup> los cuales tienen una estructura molecular, farmacodinámica, farmacocinética y un perfil de seguridad diferentes a la progesterona fisiológica sintetizada en el cuerpo humano.<sup>23</sup>

Por otro lado, la didrogesterona, una progesterona sintética, no sólo se asoció a una prolongación del embarazo en pacientes con riesgo de aborto, sino que también se asoció a embarazos viables exitosos y a una reducción de los abortos espontáneos en pacientes con AR que fueron tratadas con ella. La terapia con didrogesterona se ha asociado con un cambio de citoquinas Th1 a Th2 y, por tanto, contribuye a la promoción/progresión de los embarazos.<sup>18</sup>

Aun así, las limitaciones metodológicas de los ensayos sugieren que se requieren ensayos adicionales. Hay ensayos en curso de progesterona micronizada para el tratamiento de AR, el estudio PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarrigE) y el estudio PRISM (PRogesterone In Spontaneous Miscarriage).<sup>17,23</sup>

Stephenson y otros informaron que mujeres con antecedentes de AR fueron evaluadas en la fase lútea con una biopsia endometrial para la expresión nuclear CyclinE de las glándulas endometriales. Se prescribió en el inicio de la fase lútea la progesterona micronizada vaginal, 100 mg cada 12 horas sobre la base de una elevada expresión de CyclinE nuclear, recomendándose otra biopsia endometrial en el primer ciclo de tratamiento, y con un aumento de la dosis de progesterona si la expresión de CyclinE no se normalizaba. La tasa de nacidos vivos fue mayor en las mujeres a las que se les prescribió progesterona micronizada en fase lútea (68%) en comparación con los controles (51%). De esta forma, se dio lugar a la disminución o normalización de la expresión de CyclinE en el 84% de las mujeres con expresión inicialmente elevada.

Por ello, se sugirió considerar ofrecer a mujeres con sangrado vaginal y un historial de abortos anteriores un tratamiento con progesterona micronizada vaginal 400 mg. dos veces al día, comenzando en el momento de la presentación con sangrado vaginal y continuando hasta 16 semanas completas de gestación.<sup>23</sup>

No obstante, no se han podido hacer recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de suplementos de progestágenos para mejorar los resultados. El ACOG revisó la evidencia en 2015 y concluyó que “para la amenaza de pérdida precoz del embarazo, el uso de progestágenos es controvertido y carece de evidencia concluyente que respalde su uso. Sin embargo, las mujeres que han experimentado al menos tres pérdidas previas al embarazo pueden beneficiarse de la terapia en el primer trimestre”.<sup>23</sup>

### **INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)**

Hay varios ensayos que han indicado un posible efecto beneficioso de la IGIV en el AR, pero no fueron del todo concluyentes,<sup>19</sup> puesto que una investigación en Cochrane de la revisión de siete ensayos demostró que la IGIV no tuvo un beneficio significativo con respecto a la tasa de nacidos vivos en las parejas con AR.<sup>9</sup> A pesar de la controversia que rodea su uso en el AR idiopático e inmunológico, la mayoría de los médicos tratantes han seguido ofreciendo la IGIV como último recurso o terapia de reserva.<sup>18</sup>

Hay otros ensayos en los que se ha visto que la inmunoterapia pasiva con IGIV puede ofrecer beneficios en el AR secundario idiopático, pero no en el AR primario idiopático.<sup>22</sup> Esto puede ser debido a que hay pruebas que indicaron que el AR primario mostró un peor rechazo inmunológico que el AR secundario, en particular en los trastornos inmunológicos de la heterogeneidad de los glóbulos blancos. Además, las expresiones genéticas de HLA-DR3 y HLA-G fueron mayores en el AR secundario en comparación con el AR primario y grupos de control. De igual modo, Hutton y otros demostraron que la IGIV era más efectiva en el AR secundario que en el primario, sin embargo, resultados de otros análisis no apoyaron el beneficio clínico de la IVIG en pacientes con AR secundario, lo que contradujo la conclusión de Hutton y otros. Hoy día, el AR secundario idiopático se trata comúnmente fuera de la etiqueta con IVIG en un entorno clínico.<sup>19</sup>

La inmunoglobulina se extrae de donantes de sangre normales, y por lo tanto podría plantear algunos riesgos potenciales para los receptores, entre ellos

las alergias y enfermedades infecciosas, como el VIH, la hepatitis o los priones. Aunque, la IGIV es generalmente bien tolerada, las reacciones adversas comunes (dolores de cabeza, mialgia, fiebres, escalofríos, mareos, náuseas, y vómitos) se producen en menos del 5% de los pacientes.<sup>19</sup>

Del mismo modo, la variación del método de intervención, como por ejemplo el momento de la administración de la IGIV, también podría afectar al resultado. Sapis y otros informaron de que la administración de IGIV antes de la concepción aumentaba las posibilidades de parto en vivo en las mujeres con AR primario, mientras que, en las mujeres con AR secundario, la IGIV administrada después de la implantación del embrión tenía una mayor tasa de éxito.<sup>19</sup> Otros estudios sugieren que la atención previa a la concepción, que consiste en IGIV o infusiones salinas antes de la ovulación, puede mejorar el embarazo posterior en mujeres con AR secundarios idiopáticos.<sup>22</sup> De igual manera, Hutton y otros demostraron que la infusión de IGIV administrada a mujeres con AR antes de la ovulación no era tan eficaz en comparación con la que se administraba después de la confirmación del embarazo.<sup>19</sup>

También se ha informado que la IGIV tiene un efecto positivo en la regulación a la baja de las células NK elevadas en pacientes con AR, contribuyendo así a un resultado satisfactorio del embarazo, ya que en múltiples ensayos se ha llegado a la conclusión de que la IGIV suprimió los niveles periféricos y la actividad citotóxica de las células NK y mejoró así los resultados de nacimientos vivos en mujeres con AR. Por lo tanto, los pacientes con niveles más altos de células NK periféricas pueden beneficiarse del tratamiento con IGIV en comparación con los que tienen niveles más bajos.<sup>18,19</sup>

Hay otros casos en los que la IGIV se ha administrado en embarazos complicados por SAF, típicamente junto con aspirina y heparina, y a menudo se reserva para pacientes con resultados adversos continuos a pesar del tratamiento con heparina. Aun así, tres ensayos aleatorios han demostrado que la IGIV no es beneficiosa para el tratamiento habitual del SAF en el embarazo.<sup>16</sup>

Hasta la fecha, la dosis óptima para la administración de IGIV en mujeres con AR sigue siendo desconocida. En la mayoría de los ensayos publicados, las

dosis de IGIV fueron relativamente bajas en comparación con las enfermedades autoinmunes que podrían obstaculizar un posible efecto del tratamiento.

El alto coste del tratamiento también impide la iniciación de estudios clínicos y limita el reclutamiento de participantes, dificultando la determinación de una dosis y duración óptimas de la IVIG. Las diferencias en el protocolo de tratamiento entre los estudios también pueden generar variaciones en los resultados. Estos protocolos incluyen: administración de IGIV 400-500 mg/kg/día durante 1-3 días con intervalo de 3-4 semanas, hasta la semana 26-32; administración de IGIV 200 mg/kg/día una vez en 4 semanas hasta la semana 26-32; administración continua de IGIV en una única dosis 20-30 g/día después del embarazo durante 5 días; administración de IGIV 400-500 mg/kg/día en combinación con heparina 5000 UI subcutáneas dos veces al día, y aspirina (75 mg/día) de forma continua durante 1-3 días con un intervalo de 3-4 meses.

Por tanto, estas variaciones requieren estandarización del protocolo para la administración óptima de IGIV, y con ello, más estudios de alta calidad para aclarar la eficacia de la IGIV.<sup>19</sup>

## **OTROS TRATAMIENTOS**

Actualmente en el Reino Unido, se estudia el uso de la hidroxicloroquina (HCQ) para mejorar el resultado del embarazo en las mujeres con un ensayo de aPL, además de la terapia estándar.<sup>14</sup>

El uso de la HCQ ha atraído recientemente la atención como posible tratamiento en el SAF, pero sigue siendo controvertido y se basa en la opinión reservada de expertos. Se cree que los efectos protectores de la HCQ se dan mediante la inhibición de la agregación plaquetaria, la reversión de la unión de los complejos aPL-ab2GP1 a las bicapas fosfolípidas y la restauración del escudo de la aneoxina V a las superficies celulares. Aunque no hay ensayos aleatorios para evaluar el beneficio de su uso en el SAF, un grupo ha investigado los resultados maternos y fetales en pacientes con aPL y tratados con HCQ debido al lupus eritematoso sistémico. Los investigadores informaron de una modesta disminución de los fracasos del embarazo en las personas con uso de HCQ. En un panel internacional de 7 expertos, la mayoría recomendaría la

adición de HCQ a los pacientes con aPL con resultados adversos de embarazo anteriores o trombosis previas, pero sólo 1 de 7 recomendó la adición de HCQ a la HNF o HBPM y aspirina para el tratamiento de una mujer con AR y aPL sin antecedentes de trombosis.<sup>16</sup>

La prednisolona, fármaco que ha sido de favor, se postuló que era perjudicial en el tratamiento del SAF obstétrico, y se dio junto con aspirina en un estudio. Las tasas de preeclampsia y de nacimientos prematuros fueron mucho mayores en este grupo en comparación con otros estudios. Estos hallazgos pueden servir para ilustrar mejor la posible desventaja de administrar glucocorticoides en pacientes con SAF, ya que se asocian con una importante morbilidad fetal y materna al provocar complicaciones obstétricas como la hipertensión, diabetes gestacional o la ruptura prematura de membranas.<sup>18,20,21</sup>

Por otro lado, se ha evaluado ampliamente el posible beneficio de la inmunoterapia. En una revisión de 20 ensayos que incluyen la inmunización de células paternas, la transfusión de membranas trofoblásticas, los leucocitos de terceros donantes y la inmunoterapia, no se obtuvo ningún efecto beneficioso significativo sobre el placebo para mejorar la tasa de nacidos vivos.<sup>17,18</sup>

Sin embargo, el análisis de subgrupos ha demostrado que la inmunomodulación, inmunización leucocitaria paterna, puede ser muy eficaz en ciertos pacientes.<sup>17</sup> En mujeres con AR y un aumento del número y/o actividad de las células NK periféricas, un estudio demostró que la inmunoterapia con etanercept (un bloqueador del TNF- $\alpha$ ) disminuyó significativamente la actividad de las células NK. Este efecto fue significativamente mayor en las mujeres con éxito posterior al embarazo, pero no en las que fracasaron en el embarazo. Además, el trabajo con la citoquina Th-2 G-CSF ha mostrado resultados prometedores en el AR.<sup>17</sup>

## TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

El tratamiento de malformaciones uterinas para mejorar el resultado de embarazo en mujeres con AR no está basado en la evidencia. La mayoría de los expertos favorecen la resección del tabique uterino en mujeres con útero septo.<sup>16</sup> Sin embargo, faltan ensayos que apoyen esta práctica, ya que los úteros septos también se detectan entre las mujeres con embarazos normales. La alta probabilidad de resultados exitosos de los embarazos en mujeres nulíparas con útero septo, así como buenos resultados sin cirugía, sopesa contra la corrección quirúrgica de un tabique uterino en las mujeres nulíparas.<sup>9</sup>

Sin embargo, cabe señalar que la función exacta de la resección del tabique uterino aún no se ha resuelto, ya que no se han publicado ensayos aleatorios controlados sobre los beneficios de la corrección quirúrgica de las anomalías uterinas en el resultado del embarazo.<sup>18</sup> La escasez de ensayos aleatorios debería recordar a los profesionales el conocimiento de que la cirugía no puede mejorar siempre las posibilidades para un embarazo exitoso.<sup>16</sup>

En el caso de que se detecten anomalías cromosómicas de los cariotipos parentales durante el período de selección, la pareja deberá ser remitida a un genetista clínico para que asesore detalladamente sobre el resultado de futuros embarazos.<sup>18</sup> Dependiendo del diagnóstico particular, la terapia dirigida puede incluir la FIV con diagnóstico genético prenatal o preimplantación (DGP). Se puede sugerir también el uso de gametos de donantes en los casos que implican anomalías genéticas que siempre resultan en aneuploidía embrionaria.<sup>29</sup>

El DGP, mediante el análisis genético de unas pocas células embrionarias en presencia de una anomalía previamente diagnosticada, permite la selección de embriones sin la anomalía genética de los padres. El RCOG discute la FIV más el DGP, pero recomienda informar a las parejas que sus posibilidades de un nacimiento vivo por concepción natural (50-70%) son más altas que las tasas generales de nacimientos vivos después de la FIV y DGP (30%). Las directrices de la ESHRE y la ASRM también discuten esta técnica como un tratamiento opcional. Concluyen que los datos son limitados, pero que se puede informar a los pacientes sobre la posibilidad, ventajas y desventajas de este tratamiento.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES:

Una vez revisadas las diferentes publicaciones, la evidencia disponible no permite concluir que haya un tratamiento definitivo para las mujeres que sufren AR. Se necesita urgentemente la estandarización de una definición para la pérdida recurrente del embarazo en todas las disciplinas para guiar futuros ensayos clínicos y permitir un metaanálisis significativo, los cuales son necesarios debido a la gran controversia que existe en los resultados. Pese a ello, podemos tener en cuenta algunas consideraciones importantes:

- ❖ La mejor manera de asesorar a una pareja con AR es con un historial obstétrico detallado, que incluya la edad gestacional en el momento del fallecimiento, ecografía, patología y resultados citogenéticos, lo que será fundamental para la evaluación y el tratamiento del AR.
- ❖ Se requiere un enfoque multidisciplinario, en el que se recomienda completar de forma integral el diagnóstico clínico, ginecológico y genético, con estudio de los diferentes factores etiológicos.
- ❖ Entre las principales pruebas diagnósticas a realizar en todas las parejas con AR y la terapia que debe dirigirse según la etiología, podemos concluir que el mejor manejo incluiría:
  - Pruebas para la detección del síndrome antifosfolípido, en el que el tratamiento principal será una combinación de aspirina en bajas dosis junto con HBPM. La HBPM es la terapia de elección para la mayoría de las indicaciones de anticoagulación en la gestación por su perfil de seguridad al no cruzar la placenta. Por otro lado, la intervención con anticoagulantes en mujeres con AR y trombofilia heredada no ha sido evaluada en ningún ensayo aleatorizado bien diseñado.
  - Evaluación de la cavidad uterina, con la resección histeroscópica en mujeres con tabique uterino y adherencias. Sin embargo este tratamiento es controvertido, dado que no hay evidencia de que el tratamiento quirúrgico reduzca el riesgo de un nuevo aborto.

- Análisis del cariotipo de los restos abortivos y parentales donde, en caso positivo, se derivaría a una consulta de asesoramiento genético con el posible planteamiento de DGP.
  
- ❖ Del mismo modo, no se recomienda por carecer de suficiente evidencia científica, salvo casos en los que este potencialmente justificado:
  - Pruebas metabólicas y hormonales. Tanto la diabetes mellitus como la enfermedad tiroidea que estén bien controladas no tienen por qué interferir en la gestación, por lo que pruebas de intolerancia a la glucosa o anticuerpos antitiroideos no estarían recomendadas. Tampoco se recomienda ninguna investigación del SOPQ y de hiperprolactinemia dado su falta de asociación con el AR.
  - Puesto que no hay marcadores de aloinmunidad claramente relacionados o con valor pronóstico en el AR, y que ninguna terapia inmunológica ha demostrado aumentar la tasa de nacidos vivos, la inmunización con linfocitos paternos o la inmunoglobulinoterapia no se ha probado que sean efectivas en la prevención del AR.
  - La asociación entre insuficiencia de fase lútea y AR es controvertida, debiendo confirmarse su evaluación por biopsia endometrial. Así pues, no se ha podido probar la eficacia terapéutica del soporte con progesterona.
  
- ❖ Se debe ofrecer asesoramiento prenatal y apoyo psicológico a las parejas con AR, ya que se ha demostrado que aumentan los índices de éxito del embarazo, y junto con la modificación de los factores de riesgo se han sugerido como los factores más eficaces en la gestión de estas mujeres.
  
- ❖ Con este enfoque diagnóstico y las terapias generales y específicas, las probabilidades de conseguir un hijo vivo superarían el 70%. Aun así, las parejas con AR deben ser informadas de la posibilidad de un embarazo a término sin tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Fábregues Gasol F, Peñarrubia Alonso J. Estudio y tratamiento de las pérdidas gestacionales recurrentes. Sociedad Española de Fertilidad [Internet] [consultado Enero 2020], Guía 26, 1-12. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia26.pdf>
2. Romero Guadix, B., Martínez Navarro, L., González Paredes, A., & Fontes Jimenez, J. Epidemiología del aborto de repetición. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2012; 55(7), 312–320.
3. Bolívar Mejía, A., Calvo Betancourt, L., Roberto Avilán, S., & Contreras García, G. Aborto recurrente de etiología aloinmune. *Revista Médica de Risaralda*. 2013; 19(1), 81–85.
4. Balasch J, Ricciarelli E, Coroleu B. Recurrent miscarriage: Current recommendations for its study and treatment. *Fertilidad*. 2008; 25(6), 403-408.
5. Matamoros, C. M. Una actualización en aborto recurrente. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII*. 2011; 599, 423–433.
6. Pineda L, Yeisman. Diaz Yamal, Ivonne. Celis, Alfredo. Epifanio, Roberto. Campos, Jorge. Pommer, R. Perdida Gestacional Recurrente. *Comite de Medicina Reproductiva FLASOG*. 2017; 1–23.
7. Alejandro Manzur, Y. Aborto recurrente. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010; 21(3), 416–423.
8. Van Den Berg, M. M. J., Vissenberg, R., & Goddijn, M. Recurrent Miscarriage Clinics. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014; 41(1), 145–155.
9. Duckitt, K., & Qureshi, A. Recurrent miscarriage. *BMJ Clinical Evidence*. 2011
10. Karen J. Gibbins, MD, MSCI, T. Flint Porter, MD. The Importance of an Evidence Based Workup for Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(3), 456–463.
11. Skeith L., Carrier M., Kaaja R., Martinelli I., Petroff D., Schleußner E., et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016; 127(13), 1650–1655.
12. Roces, L. V. Intravenous immunoglobulins treatment for repeated

- reproductive failure and unexplained infertility. *Farmacia Hospitalaria*. 2016; 40(4), 328–329.
13. Green, D. M., & O'Donoghue, K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; 39(6), 816–821.
  14. Kemp, M., & Thomas, W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Lupus*. 2018; 27(1\_suppl), 28–31.
  15. Greer, I. A. Antithrombotic treatment for recurrent pregnancy loss? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(1 S), 302–305.
  16. Kaiser, J., & Branch, D. W. Recurrent pregnancy loss: Generally accepted causes and their management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016; 59(3), 464–473.
  17. Tsur, A., Hughes, G. C., Shoenfeld, Y., & Carp, H. Interdisciplinary exchange of ideas: progestagens for autoimmunity, biologics for pregnancy complications. *Immunologic Research*. 2014; 61(1–2), 31–34.
  18. Diejomaoh, M. F. E. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Medical Principles and Practice*. 2015; 24(suppl 1), 38–55.
  19. Wang, S. W., Zhong, S. Y., Lou, L. J., Hu, Z. F., Sun, H. Y., & Zhu, H. Y. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016; 33(6), 720–736.
  20. Mak, A., Cheung, M. W. L., Cheak, A. A. C., & Chun-Man Ho, R. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology*. 2010; 49(2), 281–288.
  21. Lu, C., Liu, Y., & Jiang, H. L. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019; 32(8), 1299–1311.
  22. Stephenson, M. D., Kutteh, W. H., Purkiss, S., Librach, C., Schultz, P.,

- Houlihan, E., et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: A multicentered randomized placebo-controlled trial. *Human Reproduction*. 2010; 25(9), 2203–2209.
23. Coomarasamy, A., Devall, A. J., Brosens, J. J., Quenby, S., Stephenson, M. D., Sierra, S., et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 1–10.
24. Van Den Boogaard, E., Kaandorp, S. P., Franssen, M. T. M., Mol, B. W. J., Leschot, N. J., Wouters, C. H., et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: Is there any difference in carrier status? *Human Reproduction*. 2010; 25(6), 1411–1414.
25. Salazar Martínez, H., Lancheros García, E., & Becerra Mojica, C. Uso de la heparina de bajo peso molecular y aspirina en una paciente con síndrome antifosfolípido y pérdida gestacional recurrente. *MedUNAB*. 2012; 14(3), 188–192.
26. Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*. 2018; (2), 1–12.
27. Grupo de Trabajo de Fracaso Reproductivo. *Recomendaciones para el manejo del aborto recurrente (AR)*. 2019; 1–22.
28. *Aborto Recurrente Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Consenso FASGO*. 2018; 1–40.
29. Ford, H. B., & Schust, D. J. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. 2009; 2(2), 76–83.
30. Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E. E. L. O., Goddijn, M., & van der Hoorn, M. L. P. Comparison and appraisal of international recurrent pregnancy loss guidelines. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019; 39(3), 497–503.
31. Chakraborty, P., Goswami, S. K., Rajani, S., Sharma, S., Kabir, S. N., Chakravarty, B., et al. Recurrent Pregnancy Loss in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance. *PLoS ONE*. 2013; 8(5), 1–6.